

**ÖDEMPROTEKTIVE WIRKUNG
VON TROXERUTIN UND DIHYDROERGOTAMIN
BEI ORALER UND INTRAVENÖSER ANWENDUNG**

SUSANNE MARIA KRESZENTIA SCHMALHOLZ

1987

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Wolfgang Forth

Ödemprotektive Wirkung von Troxerutin und Dihydro-
ergotamin bei oraler und intravenöser Anwendung.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Susanne Maria Kreszentia Schmalholz
aus
Kaufbeuren
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Felix

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. W. Forth
2. Prof. Dr. H. Holzgreve

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.06.1987

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methode	2
2.1. Prinzip des Verfahrens	2
2.2. Durchführung	2
2.3. Versuchsaufbau	2
2.4. Fehlerabschätzung	2
2.5. Ergebnisse	2
2.6. Versuchsskizze	22
2.7. Diagrammatische Aufzeichnung	22
2.8. Tabelle	22
3. Versuchsaufbau	22
3.1. Versuchsaufbau	22
3.2. Durchführung	22
4. Ergebnisse	22
4.1. Versuchsaufbau	22
4.2. Versuchsaufbau	22
4.3. Versuchsaufbau	22
4.4. Versuchsaufbau	22
5. Diskussion	22
6. Zusammenfassung	22
7. Literaturverzeichnis	22
Literatur	

Meinen Eltern und Jürgen

in Dankbarkeit gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0038

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Methodik	4
2.1. Prinzip des Versuchs	4
2.2. Präparation	4
2.3. Perfusionstechnik	6
2.4. Endothelschädigung	8
2.5. Meßgrößen	9
2.6. Versuchsablauf	10
2.7. Biochemische Aufarbeitung	13
2.8. Statistische Methoden	16
3. Pharmakologie	18
3.1. Troxerutin	18
3.2. Dihydroergotamin	21
4. Ergebnisse	26
4.1. Kontrollversuche	26
4.2. Troxerutin	28
4.3. Dihydroergotamin	42
4.4. Kombination von Troxerutin und Dihydroergotamin	49
5. Diskussion	61
6. Zusammenfassung	72
7. Literaturverzeichnis	75

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

Etwa 70 % der erwachsenen Bevölkerung haben periphere Venenveränderungen, 15 % mit Krankheitswert. Ein Drittel dieser Patienten wird innerhalb von 2 Jahren arbeitsunfähig. Deshalb sind Venenerkrankungen von erheblicher sozialmedizinischer Bedeutung und gehören zu den häufigsten Erkrankungen (Marshall, 51).

Die primäre Form der Varikosis der unteren Extremitäten beruht vorwiegend auf einer Schwäche der Venenwand, sei es bedingt durch erbliche Disposition, Adipositas oder zunehmendes Alter. Dagegen ist die sekundäre Form hauptsächlich durch eine Erhöhung des intravasalen Drucks bedingt. Die Drucksteigerung entsteht am häufigsten beim postthrombotischen Syndrom; bei übermäßig starker statischer Belastung ("Stehberufe") mit oft gleichzeitiger Bindegewebsschwäche; bei venöser Stauung durch kardialwärts gelegene Thromben oder infolge Kompression der Venen durch Tumore, einschnürende Kleidung etc..

Makroskopisch zeigen die oberflächlichen Venen der unteren Extremitäten bei Varikosis stark dilatierte, ektatische Abschnitte, deren Wand verdünnt ist (Gefahr der Ruptur), aber auch verdickte Stellen (kompensatorische Hypertrophie).

Mikroskopisch erkennt man eine verdickte und sklerosierte Intima, was der "Phlebosklerose" entspricht. Im Spätstadium sind alle Wandschichten sklerosiert, die glatten Muskelzellen atrophiert, die elastischen Fasern degeneriert. Die daraus entstehende Dilatation der Venen führt zur Klappeninsuffizienz. Dies fördert erneut die Abflußbehinderung und Dilatation der Venen.

Die venöse Stauung bedingt ein Ödem, später eine Ödemsklerose und trophische Störungen, die mit Atrophie und bräunlicher Pigmentierung der Haut und mit Ekzemen einhergehen. Die Vulnerabilität der atrophischen Epidermis begünstigt die Entstehung eines Ulcus cruris. Die schlecht heilenden Geschwüre können durch eine Schonhaltung des betroffenen Unterschenkels Ursache von Fehlstellung der Gelenke und einer Atrophie der Muskulatur sein. (Rotter, 67, Schneider, 70).

Um die beiden Hauptprobleme bei venösen Abflußstörungen, nämlich Ödeme und überdehnte Venen, in den Griff zu bekommen, stehen uns antiödematöse und venentonisierende Pharmaka zur Verfügung (Felix, 20, 22, 24, 25). Andere Nebenkomplikationen, wie z. B. Infektionen und Thrombosen können noch zusätzlich die Anwendung von Antiphlogistika, Antibiotika, Antikoagulantien und eventuell Fibrinolytika erforderlich machen.

Uns interessierten jedoch nur die Hauptkomplikationen. Vom pharmakologischen Standpunkt aus gibt es verschiedene Möglichkeiten, eine antiödematöse Wirkung zu erzielen:

Einmal kann man durch systemische Gabe von Diuretika, also durch forcierte Diurese, dem Gewebe Wasser entziehen. Diese Art der Therapie kann aber nur bei eiweißarmen Ödemen angewandt werden. Außerdem könnten sich durch die rasche Entwässerung des Gewebes frische Thromben ablösen bzw. die Bildung frischer Thromben begünstigt werden. Auch könnte durch die Erhöhung der Viskosität des Blutes die Mikrozirkulation in Mitleidenschaft gezogen werden.

Ein anderes Wirkprinzip, nämlich den Einstrom von Wasser ins Gewebe zu verhindern, weisen die ödemprotektiven Pharmaka auf, die auch "kapillarabdichtende" oder "antiexsudative" Pharmaka oder auch "Venopharmaka" genannt werden. Die größte Gruppe dieser Pharmaka stellen neben dem Saponin Aescin aus der Roßkastanie und den Steroidglykosiden aus *Ruscus aculeatus*

die Flavonoide dar, von denen eine große Untergruppe die Rutoside sind. Wir beschäftigten uns mit einem hydroxyäthylierten Rutosid, dem 3' - 4 - 7' Tri - O - (ß-Hydroxyethyl)-rutosid, das auch Troxerutin genannt wird.

Um den mit der Dilatation der Venen zusammenhängenden Schwierigkeiten therapeutisch begegnen zu können, werden venentonisierende Pharmaka eingesetzt. Zur Verfügung stehen:

Sympathomimetika, Dihydroergotamin (DHE) und pflanzliche Wirkstoffe, die z. B. in Roßkastanienextrakten enthalten sind. Nun wird von diesen Substanzen, in unterschiedlichem Ausmaß, nicht nur der Venentonus, sondern auch der Arterien- und Arteriolen-tonus beeinflußt. Da DHE die Venen stärker tonisiert als die Arteriolen, gilt es in diesem Zusammenhang als Mittel der ersten Wahl.

In dieser Arbeit wird nun versucht, verschiedene Applikationsarten von Troxerutin zu vergleichen und gezeigt, wie sich die Kombination von Troxerutin und DHE auswirkt. (Kofferath, 44). Zum Nachweis der ödemprotektiven Wirkung wurden die Pharmaka im Tierversuch bisher meist i.v. appliziert. Von Troxerutin ist bekannt, daß es trotz mangelnder Fettlöslichkeit auch bei oraler Gabe resorbierbar ist. So stellte sich die Frage, ob Troxerutin per os eine ödemprotektive Wirkung erzielt. Dies zu untersuchen, war das Ziel der vorliegenden Arbeit. Weiterhin versuchten wir die Auswirkungen einer Kombination von Troxerutin und Dihydroergotamin darzustellen.

2. METHODIK

2.1. Prinzip des Versuchs

Da es sich beim varikösen Symptomkomplex um nichtentzündliche Ödeme handelt, entwickelte F e l i x ein Ödemmodell (23, 26), das diesen Gegebenheiten sehr nahe kommt und darüber hinaus auch durch eine direkte Endothelschädigung erklärbar ist. Als schädigendes Agens wurde bei den Versuchen Etacrynsäure verwendet. Nach Untersuchungen von H a m m e r s e n (41), bewirkt diese Substanz nicht nur eine Beteiligung der kleinen und kleinsten Venulen (wie beim rein entzündlichen Ödem), sondern auch der Kapillaren. Außerdem traten dabei niemals interendotheliale Läsionen ("gaps") auf, wie sie für fast alle entzündlichen Ödeme charakteristisch sind.

Durch die Endothelschädigung entsteht ein eiweißreiches Ödem. Das Ausmaß der Permeabilitätsänderung der Gefäßwände wurde durch eine systemische Markierung der Plasmaeiweiße mit Evansblue vor der Ödemerzeugung erfaßt (Beach und Steinetz; 7; Bohr 12). Diese Substanz bindet sich zu etwa 96 % an Plasmaproteine, weshalb aus der Farbstoffkonzentration im Gewebe auf den transkapillären Proteinübertritt geschlossen werden kann.

Der freie Anteil von Evansblue und der Anteil, der die Blutbahn verließ und sich an Gewebeprotein band (Le Veen, 47) konnte vernachlässigt werden, da er Verum- und Kontrollversuche in gleicher Weise betraf.

2.2. Präparation

Die Versuche wurden an 34 männlichen und weiblichen Katzen durchgeführt. Die Tiere wogen zwischen 1,9 kg und 3,6 kg. Zur Anästhesie wurde Chloralose, gelöst in Aqua dest., in einer Dosierung von 60 mg pro kg Körpergewicht peroral appliziert.

Bis zum Wirkungseintritt vergingen ungefähr 50 - 60 Minuten. Die Narkose hielt ca. 6 Stunden an. (Balis, 4). Bei Bedarf, d. h. zur besseren Analgesie wurden 1 - 1,5 ml Ketanest i. m. injiziert.

Die narkotisierten Katzen wurden auf einem beheizten Operationstisch gelagert, um eine Auskühlung der Tiere zu verhindern. (Abdel-Sayed, 1).

Zunächst wurden die Tiere tracheotomiert und eine gläserne Kanüle in die Trachea eingebunden. Sie diente einerseits zum optimalen Offenhalten der Atemwege (Absaugen) und war andererseits mit einem Thermistor zur Messung der Atemfrequenz und des Luftstroms verbunden (Felix, 17).

Das Ödem wurde immer im rechten Hinterlauf erzeugt ("Ödembein"), der linke diente als Kontrollbein.

Präparation des Ödembeins

Nachdem das Bein rasiert worden war, wurde der Hautschnitt an der oberen Hälfte des Oberschenkels so gelegt, daß eine Präparation der Vasa femoralia unter Schonung des N. femoralis in einer Länge von ca. 5 cm bis zum Ligamentum inguinale möglich war.

Zur Ausschaltung von Kollateralkreisläufen wurden sämtliche Seitenäste der A. femoralis einschließlich A. circumflexa und A. profunda unterbunden. Auch bei der V. femoralis wurden sämtliche Seitenäste einschließlich Venenstern präpariert und unterbunden.

In Arterie und Vene wurden Schläuche eingebunden, die zuvor zur Vermeidung von Thrombenbildung mit einer Mischung aus physiologischer Kochsalzlösung und Heparin (0,5 ml Thrombophob pro kg Körpergewicht in 40 ml NaCl) durchgespült und gefüllt wurden.

Nun präparierten wir den N. ischiadicus von dorsal her kaudal von Trochanter major et minor frei und stellten ihn zur Vermeidung einer Schädigung dar, um die Innervation der Extremität zu erhalten. In Höhe der Leistenbeuge wurde mittels stabiler Plastikbänder medial und lateral des Gefäßnervenstranges und des N. ischiadicus die Muskulatur abgeschnürt, so daß Zu- und Abfluß genau kontrollierbar wurden. Durch diese Maßnahme wurde auch der Lymphabfluß aus Haut und Muskulatur unterbrochen.

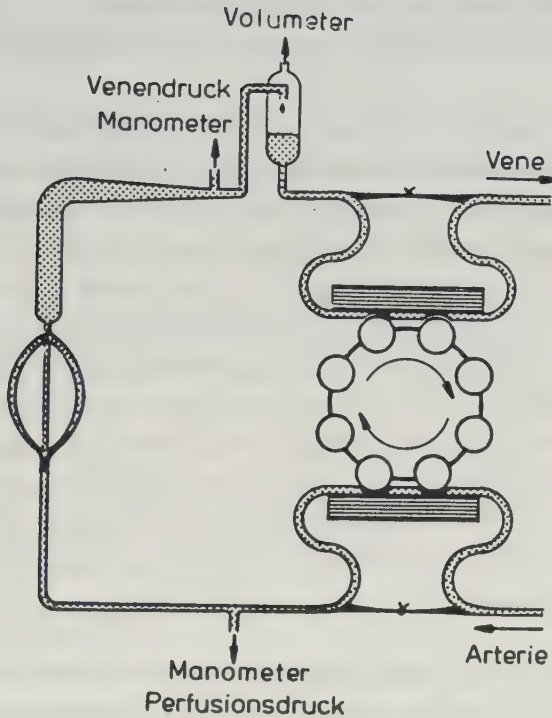
Eine mögliche Stauung der Lymphe durch diese Abflußbehinderung betrifft jedoch alle Versuche gleichermaßen und ist somit für den Vergleich nicht relevant.

Präparation des Kontrollbeins

Hier wurden ebenfalls nach Rasur und Hautschnitt die Vasa femoralia freigelegt. Es wurden nur die Seitenäste der Vena femoralis unterbunden. Um einen venösen Zugang zu haben, wurde die V. femoralis kanüliert.

2.3. Perfusionstechnik

Abb. 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.



Das Ödembein wurde über eine Rollenpumpe unabhängig vom Tonus der Widerstandsgefäße mit konstantem Blutstrom perfundiert. Zwischen Pumpe und Extremitätenarterie wurde der Perfusionsdruck gemessen. Er ist abhängig von den Fließeigenschaften des Blutes, der Perfusionsgeschwindigkeit und vom peripheren Widerstand.

Da mit konstanter Geschwindigkeit perfundiert wurde und auch die Fließeigenschaften sich nicht verändert haben, war eine Änderung des Perfusionsdrucks Ausdruck einer Änderung des peripheren präkapillären Widerstands.

Zu Versuchsbeginn wurde die Perfusionsgeschwindigkeit so eingestellt, daß der mittlere Perfusionsdruck gleich dem mittleren Blutdruck war.

Eine strömungskonstante Perfusion ist zwar unphysiologisch, aber sie verhindert, daß sich Tonusänderungen der arteriellen Widerstandsgefäße weder auf den Kapillardruck, noch auf den Venendruck und den Flüssigkeitsaustausch auswirken können.

Das venöse Blut durchlief zwischen Ödembein und Kreislauf ein Überlaufgefäß, das mit einem Volumeter verbunden war. Schwankungen des so gemessenen Blutvolumens wurden durch eine Änderung des Venenvolumens oder des Flüssigkeitsaustauschs verursacht. So führte eine Verstärkung der Filtration aus der Blutbahn ins Gewebe oder eine Dilatation der Venen zu einer Abnahme des Volumens. Eine Reabsorption oder Tonisierung der Venen ließ dagegen den Blutspiegel steigen.

Das Niveau der Überlaufkammer wurde so eingestellt, daß ein Fließgleichgewicht vorhanden war. So waren im isovolumetrischen Zustand Nettofiltration und Nettoabsorption in der kapillären Endstrombahn ausgeglichen.

2.4. Endothelschädigung

Die Versuchsanordnung ermöglichte es, die endothelschädigende, ödemerzeugende Substanz (Etacrynsäure) gezielt zu applizieren und so nur die Gefäße des Ödembeins zu schädigen. Während der Ödemerzeugung wurde die Perfusion mit Blut unterbrochen und das Ödembein vom übrigen Kreislauf isoliert.

Dieses Vorgehen ergab in Kontrollversuchen ohne schädigende Substanz keine Änderung von Wasser- und Proteingehalt von Ödem- und Kontrollbein, d. h., durch Ischämie und Perfusionstechnik konnte kein Ödem erzeugt werden.

2.5. Meßgrößen

Nettofiltration

Vor der "Beinspülung" war das Niveau der Überlaufkammer so eingestellt, daß der Schreiber eine nahezu horizontale Linie registrierte (Fließgleichgewicht, siehe Punkt 3). Nach der Endothelschädigung konnte man in Abhängigkeit von Substanz, der verwendeten Menge bzw. Applikationsart einen verschieden steilen Abfall der Kurve beobachten. Diese negative Steigung wurde in Abhängigkeit von der Zeit in die Nettofiltrationsrate/min. umgerechnet. Da Perfusion und venöser Auslaufdruck nicht verändert wurden, war dieser Wert Ausdruck für die "Größe und Permeabilität der kapillaren Austauschfläche". (Renkin, 63).

Kreislaufparameter

Blut-, Perfusions- und Venendruck wurden mit Kristallmembranometern der Firma S. B. Hansen, Kopenhagen, gemessen.

Blutdruck

Die Messung des Blutdrucks erfolgte zwischen A. femoralis und Perfusionspumpe und diente zur Überwachung.

Perfusionsdruck

Der Perfusionsdruck ist Ausdruck des präkapillaren Widerstands. Auch er war Teil der arteriellen Meßanordnung. Besondere Beachtung haben wir diesem Parameter vor und nach der Endothelschädigung beigemessen.

Venendruck

Die Venendruckkurve wurde im Zusammenhang mit der Volumeterkurve beobachtet. Der Venendruck wurde gemessen, um konstante Werte über den gesamten Versuchsablauf zu gewährleisten, und so eine Auswirkung auf die Ödembildung durch Druckänderungen auszuschließen.

Atemfrequenz

Die Aufzeichnung der Atemfrequenz hatte nur Kontrollfunktion. Sie erfolgte mittels eines Thermistors, der an die Trachealkanüle angekoppelt und mit dem Schreiber verbunden war. (Felix, 16).

Alle Meßwerte wurden während des gesamten Versuchsablaufs auf einem Mehrkanalschreiber der Firma Schwarzer, München aufgezeichnet.

2.6. Versuchsablauf

Um möglichst konstante Bedingungen zu schaffen, liefen die Versuche nach einem genauen Zeitplan ab.

Abb. 2: Versuchsablauf

VERSUCHSABLAUF

0		BEINSPÜLUNG			135 MIN
60				90	
BLUT		NAC1	ÖDEM. SUBST.	NAC1	BLUT
NORMALE		ISOLIERTE			NORMALE PERFUSION

Verabreichung der Pharmaka

Wir führten Versuche mit verschiedenen Verabreichungsformen durch:

DHE injizierten wir in einer Dosierung von 1 mg/kg akut i.v., d. h. 15 Minuten nach Versuchsbeginn.

Ebenso verfahren wir mit Troxerutin (50 mg/kg i. v.). Dann führten wir in einer anderen Versuchsreihe den nüchternen Tieren über einen Magenschlauch kurz nach der Gabe des Narkosemittels 200 mg/kg Troxerutin peroral zu. Die dritte Variante stellte das "Vorfüttern" von 10 mg/kg oral über vier Tage vor Versuchsbeginn dar.

Hierzu wurde den Tieren vor der Morgenfütterung das Pharmakon oral verabreicht. Zusätzlich zu dieser "Aufsättigungstherapie" gaben wir in zwei weiteren Versuchsreihen einmal 0,1 mg/kg akut i. v. und ein andermal 0,2 mg/kg akut i. v. hinzu (jeweils 15 Minuten nach Versuchsbeginn).

Perfusion mit Blut

Zeit 0': Versuchsbeginn

10': Entnahme von Blut 0 (3 ml)

15': i. v.-Gabe der jeweiligen Versuchssubstanz

Ausnahmen: orale Gabe der Substanz

Kontrollversuche

30': Injektion von Evansblue

Evansblue wurde in einer Dosierung von 50 mg/kg

Körpergewicht mit einer Geschwindigkeit von 10 mg

Evansblue/min. mittels einer Motorspritze injiziert.

45': Entnahme von Blut I (3 ml)

Perfusion von NaCl, endothelschädigender Substanz (Etacrynsäure), NaCl (Beinspülung)

60': Nach Abstellen der Perfusionspumpe wurden die eingebundenen Schläuche so abgeklemmt, daß keine Verbindung zwischen Ödembein und Kreislauf mehr möglich war. Das Blut des Ödembeins wurde nun unter konstantem Druck durch eine Motorspritze mit 50 ml 0,9 % NaCl "ausgewaschen". Das Perfusat wurde ausgeleitet und gemessen.

Nun erfolgte in gleicher Weise die zweite Spülung mit 50 ml Etacrynsäure. Auch hier wurde die Auslaufmenge notiert. Um zu gewährleisten, daß die schädigende Substanz nicht in den Kreislauf gelangen konnte, erfolgte

nun eine dritte Spülung mit 50 ml 0,9 % NaCl.

Der Auslauf von NaCl und Etacrynsäure wurde verworfen.

Endperfusion:

90': Wiederaufnahme der Blutperfusion für 45 Minuten.

130': Entnahme von Blut II (3 ml).

135': Versuchsende.

2.7. Biochemische Aufarbeitung

Gewebeproben

Nach Versuchsende wurde die Haut im präparierten Bereich von Kontroll- und Ödembein sauber abgetragen und zerschnitten. Dann wurde das Muskelgewebe von beiden Beinen abpräpariert und mit einem Mixer (Moulinex) sehr fein zerkleinert.

Die Proben wurden zweigeteilt, so daß jeweils zwei Haut- und zwei Muskelproben von Ödem- und Kontrollbein vorhanden waren. Anschließend wurden die Proben gewogen.

Bestimmung des Flüssigkeitsgehalts

Je eine Haut- und Muskelprobe beider Extremitäten wurden nun in einem Heizschrank 12 Stunden lang bei 120 Grad C getrocknet. So konnte aus der Differenz des Feucht- und Trockengewichts der Flüssigkeitsgehalt ermittelt werden. Durch den Vergleich zwischen Ödem- und Kontrollbein wurde der transkapilläre Flüssigkeitsübertritt bestimmt.

Bestimmung des Eiweißgehalts

Tabelle 1: Verwendete Substanzmengen in ml zur Aufbereitung der Gewebe- und Blutproben.

	<u>HCl</u>	<u>Zephirol</u>	<u>Chloroform</u>
Haut	10	20	20
Muskel	10	20	20
Blut	2	2	4

Die restlichen Haut- und Muskelproben wurden mit einer bestimmten Menge Salzsäure versetzt (sh. Tab. 1). Nach 12 Stunden wurde dem nun mazerierten Gewebe 10 %iges Zephirol zugefügt; so entstand nach ungefähr 20 Minuten ein H_2O -unlöslicher Komplex aus Zephirol und dem nach der Kapillarschädigung ins Gewebe übergetretenen Evansblue. Dieser Komplex wurde mit Chloroform kräftig ausgeschüttelt. Dadurch trat das Evansblue in die Chloroformphase über und wurde nun noch durch Zentrifugieren deutlich abgetrennt. Im Reagenzglas entstanden so drei Phasen in folgender Anordnung:

Oben: Zephirolphase

Mitte: Trennschicht aus nicht mazerierten Gewebeteilen

Unten: Chloroform mit Evansblue

Nun wurde mit einer langen Nadel die Trennschicht durchstoßen und die Chloroformphase mit Evansblue aspiriert und in eine Glasküvette gegeben.

Mit einem Photometer (Zeiss) wurde nun die Farbstoffkonzentration bei 620 nm gegen reines Chloroform gemessen.

Die Berechnung der Konzentration erfolgte nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz:

$$C = \frac{E}{\epsilon \cdot d}$$

C = Konzentration

E = Extinction

d = Schichtdicke

ϵ = Extinctionskoeffizient

Blutproben

Um die Plasmaproteinmenge, die in das Interstitium übergetreten war, bestimmen zu können, mußte der Eiweiß- und Farbstoffgehalt des Blutes, das in gleicher Weise aufbereitet worden war, gemessen werden. Aus 3 Werten wurde jeweils ein Mittelwert gebildet.

Blut 0: 10 Minuten nach Versuchsbeginn entnommen, diente es der Bestimmung des Eiweißgehalts nach der Biuretmethode und als Nullwert ohne Evansblue im Plasma.

Blut I: Nach der Evansblue-Injektion abgenommen, diente es zur Erfassung der maximalen Farbstoffkonzentration im Plasma vor Beginn des erhöhten transkapillaren Proteinaustauschs.

Blut II: Es wurde nach der Endothelschädigung entnommen und diente zur Verlaufskontrolle. Ein absinkender Wert ließ auf einen erhöhten Proteinaustausch ins Gewebe schließen.

Ermittlung der Proteinkonzentration

Aus den so erhaltenen Referenzwerten konnte nun der Proteingehalt/g Trockengewicht errechnet werden.

Berechnung der Extinction von 1 mg Protein/ml Chloroform

$$E_0 = \frac{(E_2 - E_1) \times 0,96 \times 4}{G}$$

E_2 = Extinction des Plasmas nach Evansblue-Gabe (Blut I)

E_1 = Extinction des Plasmas vor Evansblue-Gabe (Blut 0)

0,96 = 96 %ige Bindung des Farbstoffs an das Protein

4 = Extraktion erfolgt in 4 ml Chloroform

G = Eiweißkonzentration des Plasmas in g/100 ml (Biuret)

Proteingehalt der Probenextraktion in 1 ml Chloroform

$$P = \frac{E}{E_0} \times C$$

P = Proteingehalt

E = Extinction der Probe

E₀ = siehe oben

C = Chloroformmenge der Probenaufbereitung

Berechnung des Proteingehalts/g Trockengewicht

$$T = G_1 \times \frac{C_2}{C_1}$$

T = Trockengewicht der aktuellen Probe

G₁ = Feuchtgewicht der aktuellen Probe

C₁ = Feuchtgewicht der Probe vor dem Trocknen

C₂ = Trockengewicht

Proteingehalt/g Trockengewicht

$$= \frac{P}{T}$$

2.8. Statistische Methoden

Zur Berechnung der Signifikanz der Ergebnisse wurde der t-Test nach Student angewandt. Es wurde der Test für unverbundene Stichproben benutzt. Die Berechnungen wurden mit dem Mikrocomputer Hewlett Packard 97 Calculator unter Verwendung der Varianzanalyse durchgeführt.

Abkürzungen:

S_E : Standarderror

$\bar{x}$: Mittelwert

Signifikanzniveau:

* : $p \leq 0,05$

** : $p \leq 0,01$

*** : $p \leq 0,001$

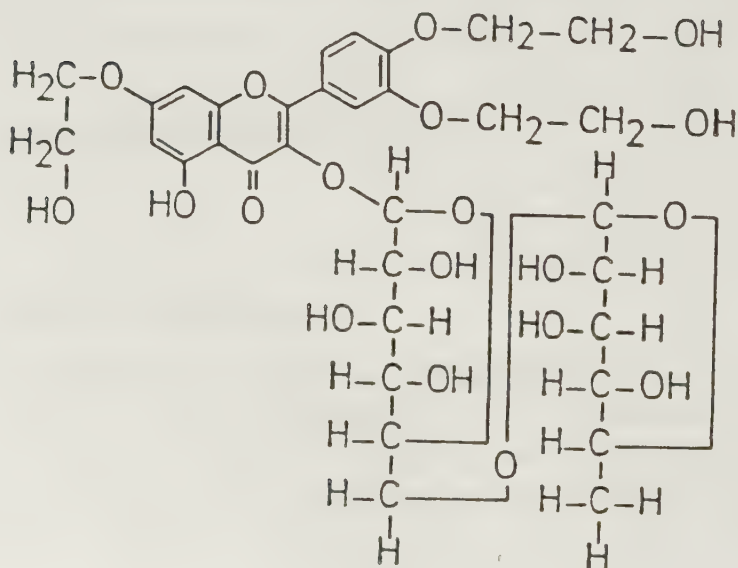
**** : $p \leq 0,0001$

3. PHARMAKOLOGIE DER VERWENDETEN SUBSTANZEN

3.1. Troxerutin

Die Vielzahl der Flavonoide, deren Grundskelett meist $C_6-C_3-C_6$ lautet, ist durch die Substitution kernständiger Wasserstoffatome durch OH-Gruppen möglich. Diese OH-Gruppen können Ether- oder Glykosid-Bindungen eingehen. Das meistens in der Therapie verwendete Rutin ist eine glykosidische Verbindung mit 4 OH-Gruppen. Durch Hydroxyethylierung entsteht u. a. das Troxerutin, das ein 3'-4'-7'-Tri-O-(β -Hydroxyethyl)-rutosid ist. (Schmidt, 69), (Gábor, 34).

Abbildung 3: Troxerutin



Pharmakodynamik

Die meisten Untersuchungsergebnisse liegen wohl über den Effekt der Hydroxyethylrutoside auf die Herabsetzung erhöhter Permeabilität im Bereich von Kapillaren und Venulen vor, die an experimentell induzierten Ödemen nachgewiesen wurde (Felix, 18, 19, 21, Lund und Mitarbeiter 48, Hammersen, 38, 39, 40, van Cauwenberge, 73 und 74). Diese Wirkung läßt eine klinische Anwendung bei chronisch-venöser Insuffizienz, entzündlichen Prozessen, beim Strahlenschutz, posttraumatischen Ödemen und der diabetischen Retinopathie zu. (Böhm, 11, Gábor, 33, 35). Außerdem konnte eine Wirkung auf die Hemmung der Thrombozytenaggregation (Mac Intyre, 50) nachgewiesen werden. Auch wurde bei in vitro-Versuchen die durch Lactazidose veränderte Verformbarkeit der Erythrozyten durch Hydroxyethylrutoside verbessert. Die Bildung von Erythrozytenaggregaten wurde gehemmt. Damit eröffnen sich Anwendungsgebiete bei Gefäßerkrankungen der Retina, zerebralen Durchblutungsstörungen und bei der Thromboseprophylaxe. (Golden, 37).

Pharmakokinetik

Hydroxyethylrutoside sind sehr gut wasserlöslich und weisen ein mittleres Molekulargewicht von 750 auf. Demnach dürften sie theoretisch bei peroraler Applikation nicht in wirksamen Konzentrationen zur Aufnahme in den Organismus gelangen. Bei oraler Applikation von Rutosiden war es zunächst nur bei Einnahme von mehreren Gramm der entsprechenden Substanz möglich, Spuren davon im Harn nachzuweisen. Bei i.v.-Stoßinfusionen wurde dagegen ein wesentlicher Anteil der verabreichten Substanz im Harn wiedergefunden. Man muß hierbei jedoch beachten, daß sich das schnelle Erreichen der maximalen Konzentration und die rasche Konzentrationsabnahme nicht mit der langsamen Konzentrationserhöhung bei oraler Applikation vergleichen lassen.

Auch darf nicht auf eine geringe intestinale Resorption geschlossen werden. Barrows und Griffiths (5, 6,) fanden im Tierversuch, daß durchschnittlich 20 % einer radioaktiv markierten Troxerutin-Dosis binnen 24 Stunden über den Urin ausgeschieden wurden. Dagegen wurden 60 bis 80 % im gleichen Zeitraum über die Galle ausgeschieden.

Barrows und Griffiths erkennen deshalb an, daß Rutoside an einem wirksamen enterohepatischen Kreislauf teilnehmen. Bei diesen Untersuchungen war bei höheren Dosierungen sowohl im Urin, als auch in der Galle das unveränderte Troxerutin die Hauptkomponente.

Förster (29) fand bei Resorptionsuntersuchungen, daß 3'-4'-7'-Tri-O-(β -Hydroxyethyl)-rutosid aus dem Darmlumen der Ratte gut aufgenommen wird. Sowohl im Blut der Pfortader als auch im peripheren Blut konnte die Substanz in höherer Konzentration nachgewiesen werden. Die Konzentration von Troxerutin war im Pfortaderblut deutlich höher als im arteriellen, was für eine Resorption aus dem Darmlumen spricht, aber auch durch Verdünnungseffekte im arteriellen Blut und die Zwischenschaltung der Leber erklärt werden kann. Hackett et al. (36) konnten durch Versuche an Freiwilligen mit ^{14}C -markiertem HR (Hauptbestandteil: Troxerutin) nachweisen, daß bereits 1 Stunde nach oraler Applikation signifikante Spiegel von ^{14}C vorhanden waren und Spitzenwerte nach 2 bis 9 Stunden auftraten. Aus der Ausscheidung der Substanz im Harn errechneten sie eine Halbwertszeit von 10 bis 25 Stunden. Dies deckt sich mit Untersuchungen von Ritschel und Kaul (66). Die lange Halbwertszeit des Troxerutins läßt daran denken, daß eine Gewebsverteilung (Balant, 3 ') und eine anschließende langsame Freisetzung der Substanz ins Blut möglich wäre. Eventuell nimmt Troxerutin beim Menschen an einem wirksamen enterohepatischen Kreislauf teil.

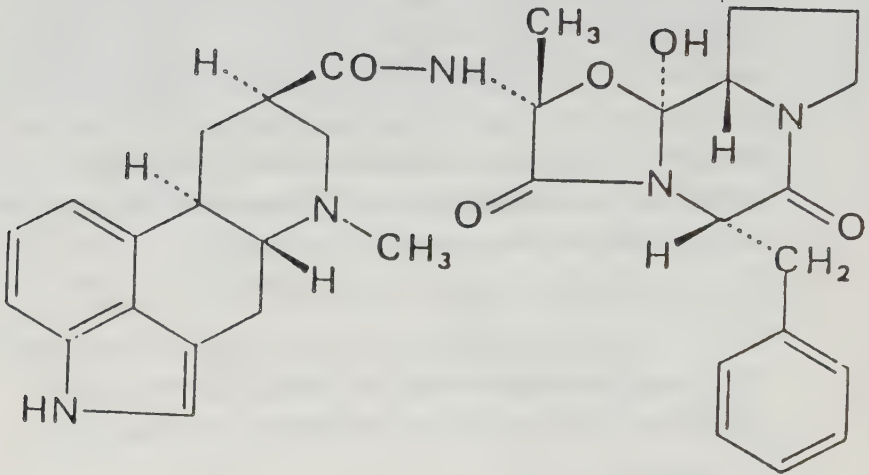
Ein Überraschendes Ergebnis legte Förster (30) vor. Er hat nachgewiesen, daß die Harnausscheidung von Troxerutin umso höher ist, je höher die zugeführte Hydroxyrutosid-Dosis ist. Daraus läßt sich auch erklären, warum bei i.v.-Gaben die Ausscheidung dieser Substanz höher ist als bei oraler Gabe. Ähnliches berichteten Jung, Ottmänd und Voelter (43). Nach Bolusinjektion verschwand die Substanz rasch aus dem Serum, während bei oraler Gabe noch nach 12 Stunden das Vorhandensein der Substanz nachgewiesen werden konnte.

So besteht jetzt die Meinung, daß Hydroxyethylrutoside durchaus bei oraler Verabreichung resorbierbar sind und sogar mit niedrigeren Dosierungen durch die längere Halbwertszeit therapeutische Effekte erzielt werden können. (Macchia, 49).

3.2. Dihydroergotamin

Der Schlauchpilz *Claviceps purpurea* fand sich früher bei ungünstigen Witterungsbedingungen häufig als übergroßes, braunes Getreidekorn besonders an Roggenähren (heutiger Anteil ca. 1 %). Das Pilzmycel, im Volksmund Mutterkorn genannt, enthält 0,1 bis 0,3 % hochwirksame Secale-Alkaloide in wechselnder Zusammensetzung, deren gemeinsames Grundgerüst die Lysergsäure ist. Einen Teil des Ringsystems bildet der Indolring, weshalb man auch von Indolalkaloiden spricht. (Forth, 32 , Berde, 9, Schramm, 71).

Abbildung 4: Dihydroergotamin (DHE)



Pharmakodynamik – Wirkungsspektrum

Die zentralen Wirkungen der Ergot-Alkaloide werden in hypothalamische und medulläre Angriffspunkte unterteilt. Die hypothalamische Wirkung führt zu Mydriasis und zu einer Beeinflussung der Temperaturregelung. Die medullären zu emetischer Wirkung, Vagus-Stimulation und Hemmung der Kreislaufzentren. Außerdem führen die Ergot-Alkaloide zentral zu einer Beeinflussung der Schlafphasen und zu Änderungen im EEG, peripher bewirken sie einen Serotonin-, Adrenalin- bzw. Noradrenalin-Antagonismus.

Direkt wirken sie peripher auf den Uterus und das Gefäßsystem. Dihydroergotamin (DHE) kann durch Reduktion von Ergotamin hergestellt werden. Von diesem unterscheidet sich DHE nur durch das Fehlen einer Doppelbindung. In seinen pharmakologischen Wirkungen differiert DHE von seiner Muttersubstanz Ergotamin mehr quantitativ als qualitativ. Die uterotone Aktivität, die zentral stimulierende Wirkung, die Toxizität und die emetische Wirkung sind geringer als bei Ergotamin. Die periphere Vaso-
konstriktion nach DHE ist bei Katzen und Hunden schwächer als nach Ergotamin, hingegen ist die α -adrenerge Blockade glatter Muskeln mehrfach stärker. DHE ist ein ziemlich starker Serotoninantagonist. Die dämpfende Wirkung auf die Kreislaufzentren ist gesteigert. DHE sensibilisiert glatte Muskelpräparate gegenüber sympathischer Stimulation und konkurriert mit Noradrenalin um den gleichen Receptor. Dessen Erregung führt zur Steigerung des Gefäßtonus. DHE wirkt dabei wesentlich länger als Noradrenalin (Mellander, 53). Außerdem ist die selektiv auf die Kapazitätsgefäße wirkende Vasokonstriktion von DHE wichtig, d. h., der arterielle Widerstand wird kaum gesteigert, und dem Versacken von Blut in den unteren Extremitäten wird durch die Tonisierung der glatten Muskulatur der Venenwände entgegengewirkt (Stürmer, 72).

So fanden Lange und Echt (45, 46), daß eine Gabe von 0,5 mg DHE i. v. den Venentonus um 150 bis 250 % erhöhen kann und zu einem Anstieg des zentralen Venendruckes um 3 mm Hg führt. Im Gegensatz dazu erhöhte sich der diastolische und systolische Blutdruck um weniger als 10 mmHg.

Pharmakokinetik

Die Mutterkornalkaloide sind bereits in niedrigen Dosierungen biologisch sehr wirksam, so genügen als therapeutische Dosis wenige Milligramm. Leider ergeben sich aus den winzigen Mengen im Körper analytische Schwierigkeiten, da die Konzentration in den Organen, im Blut und im Urin entsprechend gering sind.

Genauere Untersuchungen über den Abbau der Mutterkornalkaloide fehlen. In Untersuchungen von Urinextrakten zeigte sich, daß von einer ursprünglich i. v. verabreichten Dosis nur 1/1000 bis 1/10000 im Urin erscheinen. Dies gilt als Hinweis, daß die Mutterkornalkaloide einem komplexen Abbauvorgang unterliegen, was durch Arbeiten von Meszaros (54) und Nimmerfall (58) bestätigt wurde, die die Ausscheidungsfunktion der Galle für Peptidalkaloide herausstellten.

Aellig und Nüesch (2) fanden Gemeinsamkeiten der Mutterkornalkaloide in Bezug auf Resorption und Ausscheidung. Einer raschen Resorption folgt eine Ausscheidung in einer kurzen α - und einer längeren β -Phase. So fanden sie für tritiummarkiertes DHE Plasmahalbwertszeiten (in Stunden) für die Resorption von per os verabreichtem DHE von 0,32 und für die Ausscheidung in der α -Phase von 2,0 per os und 1,4 i. v. verabreichtem DHE und in der β -Phase von 21,0 per os und 20,0 bei i. v. verabreichtem DHE. Die Halbwertszeiten nach der Urinausscheidung (in Stunden) zeigen identische Werte für oral verabreichtes DHE und eine geringe Erhöhung in der α -Phase bei i. v. Versuchen (von 1,4 auf 1,7), in der β -Phase ergibt sich kein Unterschied zwischen oral und i. v. gegebenem DHE (beide 21,0).

Nimmerfall und Rosenthal veröffentlichten 1980 (59) Ergebnisse von Modellversuchen, die dafür sprechen, daß bei der Ratte nur 20 % einer oral verabreichten DHE-Dosis resorbiert werden. Olver und Jennings (60) berichteten über eine wahrscheinlich niedrige Bioverfügbarkeit von DHE bei oraler Gabe, da keine Wirkung bei orthostatischer Hypotension nachgewiesen werden konnte.

Über die Verteilung von DHE im Körper hat Rothlin Untersuchungen angestellt. Er fand bei Gabe von 20 mg/kg an Kaninchen eine schnelle Verteilung des Pharmakons. In abnehmender Reihenfolge der Konzentrationen wird es nachgewiesen in Leber, Nieren, Lunge, Milz und Skelettmuskel. Nach einer Stunde steigt die Konzentration deutlich in der Leber und etwas weniger in den Nieren. Nach 16 Stunden konnte er keine aktiven Substanzen mehr nachweisen (nach Berde, 9).

4. E R G E B N I S S E

Insgesamt führten wir an 34 männlichen und weiblichen Katzen unsere Versuche durch. Davon waren 7 Versuche als Kontrollversuche, 15 Versuche mit Troxerutin als Pharmakon in verschiedenen Dosierungen, 7 Versuche in der Kombination von Troxerutin mit DHE und 5 Versuche unter alleiniger Gabe von DHE ausgelegt.

4.1. Kontrollversuche

An sieben Tieren machten wir Kontrollversuche, d. h., wir haben die Gefäße mit Etacrynsäure geschädigt, ohne ein weiteres Pharmakon zu verabreichen. So erhielten wir Werte, mit denen unsere Versuchswerte verglichen werden konnten.

Die Kontrollversuche dienten auch zu unserer Selbstüberwachung, d. h., wir führten sie immer wieder intermitierend durch, um zu zeigen, daß sich weder am Versuchsablauf noch an der Auswertung, noch durch äußere Einflüsse etwas verändert hatte.

Bei den Kontrollversuchen ergaben sich folgende Werte:

Die Ödemflüssigkeit in der Haut lag bei durchschnittlich $0,4 \pm 0,12$ ml, im Muskel bei $0,95 \pm 0,11$ ml pro Gramm Trockengewicht. Das Ödemprotein belief sich in der Haut auf $0,84 \pm 0,33$ mg/g Trockengewicht und im Muskel auf $9,54 \pm 0,70$ mg/g Trockengewicht. Die Ödementwicklung während der akuten Schädigung (eiweißarmes Ödem) spiegelt sich in folgenden Werten wider:

Bei Schädigung mit Etacrynsäure blieben $7,38 \pm 1,95$ ml Wasser im Bein, bei der anschließenden Spülung mit NaCl-Lösung weitere $5,88 \pm 1,59$ ml. Bei der sich anschließenden Perfusion mit Blut gingen nach 10 Minuten $3,76 \pm 0,56$ ml nach 20 Minuten von $1,63 \pm 0,26$ ml, nach 30 Minuten von $2,00 \pm 0,39$ ml und nach 40 Minuten von $2,74 \pm 0,44$ ml ins Bein verloren.

Der Perfusionsdruck, als Maß des präkapillären Widerstands, zeigte bei Schädigung mit Etacrynsäure einen deutlichen Abfall (vor Schädigung lag er bei $124,30 \pm 4,55$ mmHg) auf $73,13 \pm 8,40$ mmHg, bei Perfusion mit NaCl auf $57,50 \pm 7,25$ mmHg, um im Laufe der Endperfusion langsam wieder zu steigen (nach 40-minütiger Endperfusion: $95,00 \pm 17,75$ mmHg). Dies kann mit dem zunehmenden Gewebedruck erklärt werden. .

Der Blutdruck sank im Versuchsverlauf von $114,75 \pm 4,84$ mmHg auf $69,38 \pm 11,28$ mmHg zu Versuchsende. Der Venendruck, der bei Beginn des Versuchs bei $12,38 \pm 1,75$ mmHg lag, sank bei Schädigung auf $9,88 \pm 2,15$ mmHg um im weiteren Verlauf langsam wieder zu steigen (zu Versuchsende: $16,38 \pm 1,29$ mmHg).

4.2 Troxerutin

Troxerutin wurde i.v. und per os in verschiedenen Dosen appliziert. Die übliche i.v. Dosis beträgt 50 mg/kg. Bei einer Absorptionsquote von 10 % würden per os 500 mg/kg nötig sein.

Ziel dieser Versuche war jedoch die Wirksamkeit von Troxerutin als alleiniger Substanz mit der Wirksamkeit von HR O-(β -Hydroxyethyl)-rutosid nach Versuchen von Nieberle und Schmidt (57, 68) zu vergleichen.

Daher wurden folgende Dosierungen gewählt:

- 1) Troxerutin 50 mg/kg i. v.
- 2) Troxerutin 200 mg/kg per os (einmalig)
- 3) Troxerutin 20 mg/kg pro Tag über 4 Tage

Flüssigkeits- und Proteingehalt

Zunächst wurden 50 mg/kg Körpergewicht Troxerutin 15 Minuten vor Versuchsbeginn über den bereits liegenden venösen Zugang am Kontrollbein injiziert. Es zeigte sich, daß die Menge der Ödemflüssigkeit im Muskel mit $0,50 \pm 0,17$ ml/g Trockengewicht im Vergleich zur Kontrolle signifikant ($p = 0,05$) herabgesetzt war. Hochsignifikant ($p = 0,001$) war die Herabsetzung des Ödemproteins im Muskel mit $4,12 \pm 0,68$ mg/g Trockengewicht.

Bei der Auswertung der Hautwerte ergab sich kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen.

Tabelle 2: Flüssigkeits- und Proteingehalt in Haut und Muskulatur des Ödembeins nach i. v. Applikation von Troxerutin 50 mg/kg Körpergewicht.

	Flüssigkeit (Kontrolle)	Flüssigkeit (Troloxerutin 50 mg/kg)
Haut	0,40 $\pm$ 0,12	0,47 $\pm$ 0,15
	p = n.s.	
Muskel	0,95 $\pm$ 0,11	0,50 $\pm$ 0,17
	p = 0,04 (signifikant)	

	Protein (Kontrolle)	Protein (Troloxerutin 50 mg/kg)
Haut	0,84 $\pm$ 0,33	0,58 $\pm$ 0,52
	p = n.s.	
Muskel	9,54 $\pm$ 0,70	4,12 $\pm$ 0,68
	p = 0,000328 (signifikant)	

Einheiten für die Tabellen 2; 3; 4:

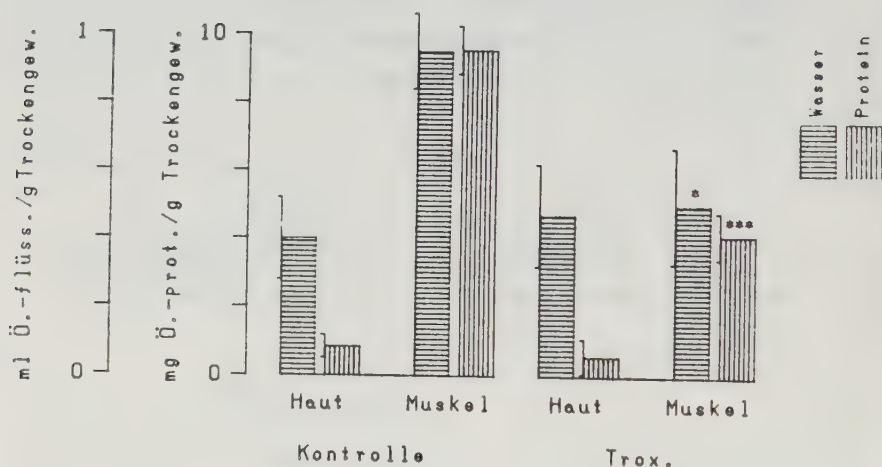
Protein $\left(\frac{\text{mg}}{\text{g Trockengewicht}} \right)$

Flüssigkeit $\left(\frac{\text{ml}}{\text{g Trockengewicht}} \right)$

$\pm$: Standarderror

p : Signifikanz

Abbildung 5: Auswirkung von Troxerutin 50 mg/kg i. v. auf das Etacrynsäure-Ödem am Katzenhinterlauf im Vergleich zu Kontrollversuchen.

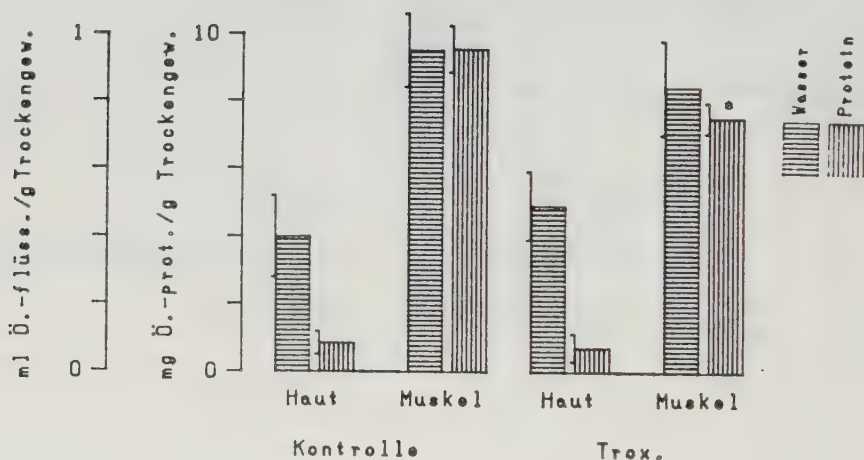


Nach Verabreichung von 200 mg/kg Troxerutin akut oral ca. eine Stunde vor Versuchsbeginn über einen Magenschlauch zeigten sich dagegen nur die Ödemproteinwerte im Muskel mit $7,49 \pm 0,45$ mg/g Trockengewicht bei den vorbehandelten Tieren signifikant geringer ($p = 0,05$). Kein signifikanter Unterschied stellte sich im Ödemflüssigkeits- und Ödemproteingehalt der Haut dar. Ebenso war der Ödemflüssigkeitsgehalt des Muskels mit $0,84 \pm 0,14$ ml/g Trockengewicht nicht signifikant (Kontrolle: $0,95 \pm 0,11$ ml/g Trockengewicht).

Tabelle 3: Flüssigkeits- und Proteingehalt in Haut und Muskulatur des Ödembeins nach akuter oraler Verabreichung von 200 mg/kg Körpergewicht Troxerutin.

	Flüssigkeit (Kontrolle)	Flüssigkeit (Troxerutin 200 mg/kg akut)
Haut	$0,40 \pm 0,12$	$0,49 \pm 0,10$
	p = n.s.	
Muskel	$0,95 \pm 0,11$	$0,84 \pm 0,14$
	p = n.s.	
	Protein (Kontrolle)	Protein (Troxerutin 200 mg/kg akut)
Haut	$0,84 \pm 0,33$	$0,72 \pm 0,41$
	p = n.s.	
Muskel	$9,54 \pm 0,70$	$7,49 \pm 0,45$
	p = 0,05	

Abbildung 6: Ausmaß der Troxerutin-Wirkung (200 mg/kg KG oral akut) auf das Etacrynsäure-Ödem am Hinterlauf der Katze im Vergleich zu den Kontrollversuchen.



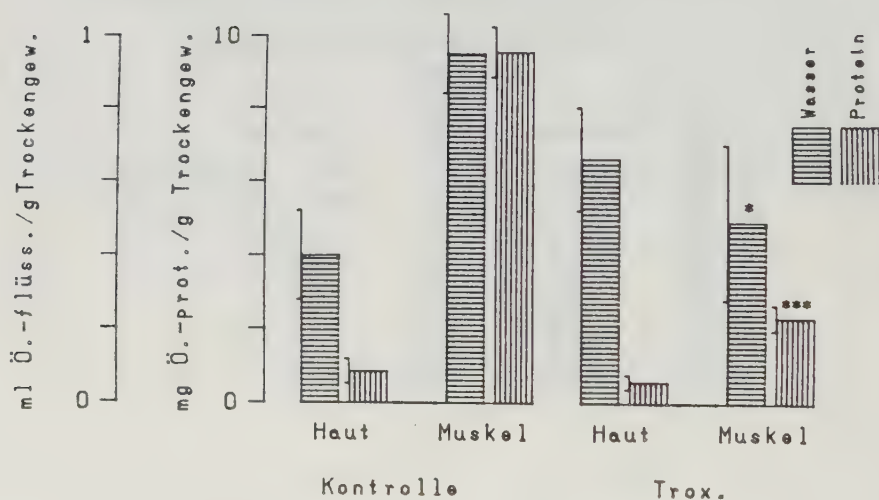
Troxerutin 10 mg/kg/d oral über 4 Tage verabreichten wir aus der Überlegung heraus, daß ein gewisser Spiegel der Wirksubstanz, bei gleichzeitig stark verringerter Einzeldosis, ebenfalls einen günstigen therapeutischen Effekt erzielen könnte. Der Flüssigkeitsgehalt im Ödembein war in Haut ($0,66 \pm 0,14$ ml/g Trockengewicht) und Muskel ($0,49 \pm 0,21$ ml/g Trockengewicht) nicht signifikant.

Dagegen zeigte sich der Ödemproteingehalt des Muskels mit $2,33 \pm 0,35$ mg/g Trockengewicht mit $p = 0,05$ statistisch signifikant verringert.

Tabelle 4: Flüssigkeits- und Proteingehalt in Haut und Muskulatur des Ödembeins nach oraler Applikation von Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage.

	Flüssigkeit (Kontrolle)	Flüssigkeit (Trox. 10 mg/kg/d oral über 4 Tage)
Haut	$0,40 \pm 0,12$	$0,66 \pm 0,14$
	$p = \text{n.s.}$	
Muskel	$0,95 \pm 0,11$	$0,49 \pm 0,21$
	$p = \text{n.s.}$	
	Protein (Kontrolle)	Protein (Trox. 10 mg/kg/d oral über 4 Tage)
Haut	$0,84 \pm 0,33$	$0,57 \pm 0,19$
	$p = \text{n.s.}$	
Muskel	$9,54 \pm 0,70$	$2,33 \pm 0,35$
	$p = 0,05$	

Abbildung 7: Ausmaß der Troxerutin-Wirkung (10 mg/kg/d oral über 4 Tage) auf das Etacrynsäure-Ödem am Hinterlauf der Katze im Vergleich zu den Kontrollversuchen.



Somit zeigt sich, daß Troxerutin in allen drei Dosierungen den Ödemproteingehalt des Muskels in ähnlicher Weise statistisch signifikant zu verringern vermag. Lediglich in der Dosierung 50 mg/kg Körpergewicht Troxerutin i. v. konnte eine signifikante Herabsetzung des Ödemflüssigkeitsgehalt des Muskels nachgewiesen werden.

Eine signifikante Wirkung auf Ödemprotein und Ödemflüssigkeitsgehalt der Haut konnte in keiner Versuchsreihe bewiesen werden.

Ödementwicklung

Nachdem das im Ödembein vorhandene Blut mittels einer Pumpe (siehe Methodik) mit 50 ml NaCl ausgewaschen worden war, perfundierten wir es mit 50 ml Etacrynsäure. Da dieses Perfusat über die venöse Meßanordnung abgeleitet wurde, konnte die wieder ausgespülte Menge genau gemessen und berechnet werden, wieviel von diesen 50 ml im Bein verblieben waren. Ebenso verfahren wir bei der nun folgenden Spülung mit 50 ml physiologischer Kochsalzlösung. So konnten wir abschätzen, wieviel ml Flüssigkeit durch die Schädigung akut die Gefäßbahnen verlassen hatten, und ob die schützenden Substanzen schon auf das Ausmaß der akuten Schädigung einen Einfluß hatten.

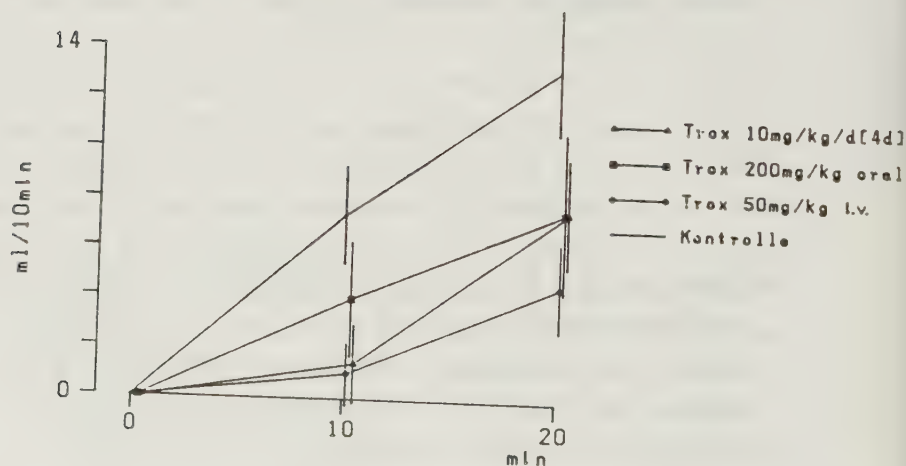
Es zeigte sich, daß bei Vorbehandlung mit Troxerutin 50 mg/kg akut i. v. mit $1,00 \pm 1,22$ ml nach akuter Schädigung mit Etacrynsäure und $3,60 \pm 0,93$ ml nach anschließender NaCl-Perfusion die geringsten Flüssigkeitsverluste in das Gewebe verzeichnet wurden.

Troxerutin in der Dosierung 200 mg/kg oral akut ließ mit $4,00 \pm 2,28$ ml nach akuter Schädigung und $3,60 \pm 0,98$ ml nach NaCl-Spülung zwar auch einen deutlich geringeren Flüssigkeitsübertritt in das Gewebe als bei den Kontrollversuchen ($7,38 \pm 1,95$ ml und $5,88 \pm 1,59$ ml) erkennen, doch lag der erste Wert bei akuter Schädigung deutlich über dem Ergebnis bei Vorbehandlung mit Troxerutin 50 mg/kg akut i. v. . Bei Gabe von 10 mg/kg/d Troxerutin über 4 Tage zeigte sich als erster Wert bei akuter Schädigung mit $1,40 \pm 1,54$ ml ebenfalls ein deutlich verminderter Flüssigkeitsverlust im Vergleich zu den Kontrollen. Allerdings lag der zweite Wert (nach NaCl-Spülung mit $6,20 \pm 0,73$ ml) sogar höher als bei nicht vorbehandelten Kontrolltieren.

Tabelle 5: Bei der Beinspülung im Ödembein verbliebene Flüssigkeitsmengen (ml/10 min.) bei Troxerutingaben in unterschiedlicher Dosierung.

Substanz	nach Perfusion mit Etacrynsäure	nach zweiter NaCl-Spülung
Kontrollversuche	$7,38 \pm 1,95$	$5,88 \pm 1,59$
Trox. 200 mg/kg oral akut	$4,00 \pm 2,28$	$3,60 \pm 0,98$
Trox. 50 mg/kg akut i.v.	$1,00 \pm 1,22$	$3,60 \pm 0,93$
Trox. 10 mg/kg/d (4 Tage)	$1,40 \pm 1,54$	$6,20 \pm 0,73$

Abbildung 8: Flüssigkeitsmenge, die ab dem Zeitpunkt der Schädigung während der Beinspülung im Ödembein verblieben ist, bei unterschiedlich dosierten und verabreichten Troxerutingaben.



Vor Beginn der "Beinspülung" und der Schädigung des Endothels wurde die Überlaufkammer so eingestellt, daß ein Gleichgewicht zwischen Resorption und Filtration bestand, und somit der Schreiber eine Horizontale beschrieb.

Nach Beendigung der "Beinspülung" haben wir alle zehn, zwanzig, dreißig und vierzig Minuten die Nettofiltrationsrate/min. errechnet, um zu sehen, in welcher Zeit und in welchem Ausmaß sich die Ödementwicklung bei den unterschiedlich vorbehandelten Tieren einstellte.

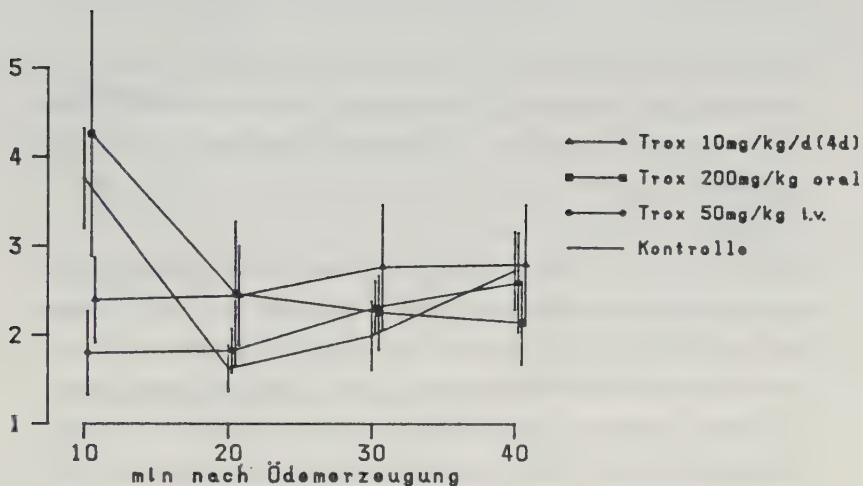
Auch hier zeigte Troxerutin in der Dosierung 50 mg/kg akut i.v. den geringsten Flüssigkeitsverlust. Nach 10 Minuten wurde ein Flüssigkeitsverlust von $1,80 \pm 0,47$ ml (Kontrollen: $3,76 \pm 0,56$ ml) verzeichnet, anschließend stieg er langsam auf $2,60 \pm 0,56$ ml nach 40 Minuten. Insgesamt gingen $8,03 \pm 1,52$ ml eißweißreiche Flüssigkeit ins Gewebe verloren (Kontrolle: $10,10 \pm 1,42$ ml). Nach Troxerutin 200 mg/kg akut oral war auffällig, daß besonders der erste Wert nach 10-minütiger Endperfusion mit $4,26 \pm 1,37$ ml deutlich über dem Wert der Kontrollversuche lag. In dieser Versuchsreihe wurde erst in den letzten 10 Minuten der Endperfusion ein Wert unterhalb des Kontrollwerts erreicht. In der Summe zeigte sich mit $11,34 \pm 2,91$ ml ein etwas größerer Flüssigkeitsverlust als bei den nicht vorbehandelten Tieren. Nach Vorfütterung von 10 mg/kg/d Troxerutin über 4 Tage zeigte sich der konstanteste Flüssigkeitsverlust von $2,40 \pm 0,48$ ml nach 10 min., $2,45 \pm 0,56$ ml nach 20 min., $2,78 \pm 0,70$ ml nach 30 min. und $2,81 \pm 0,68$ ml nach 40 Minuten. Allerdings lagen alle Werte bis auf den Wert nach 10 Minuten über den Kontrollwerten und auch die Summe der Nettofiltration lag mit $10,44 \pm 2,23$ ml ungefähr beim Ergebnis der Kontrollversuche.

So konnte für Troxerutin in der Dosierung 50 mg/kg akut i. v. ein geringerer Flüssigkeitsverlust als bei den Kontrollversuchen verzeichnet werden, obgleich die Ergebnisse nicht signifikant waren. In den anderen Dosierungen ergab sich kein Unterschied zu den Kontrollversuchen.

Tabelle 6: Nettofiltration während der Endperfusion in ml/10 min. bei Troxerutiningaben in verschiedener Dosierung und Verabreichung.

<u>Substanz</u>	<u>10 °</u>	<u>20 °</u>	<u>30 °</u>
Kontrollversuche	3,76 ± 0,56	1,63 ± 0,26	2,00 ± 0,39
Trox. 200 mg/kg oral akut	4,26 ± 1,37	2,47 ± 0,82	2,26 ± 0,42
Trox. 50 mg/kg akut i. v.	1,80 ± 0,47	1,83 ± 0,25	2,32 ± 0,30
Trox. 10 mg/kg/d (4 Tage)	2,40 ± 0,48	2,45 ± 0,56	2,78 ± 0,70
	<u>40 °</u>	<u>Summe</u>	
Kontrollversuche	2,74 ± 0,44	10,10 ± 1,42	
Trox. 200 mg/kg oral akut	2,15 ± 0,47	11,34 ± 2,91	
Trox. 50 mg/kg akut i. v.	2,60 ± 0,56	8,03 ± 1,52	
Trox. 10 mg/kg/d (4 Tage)	2,81 ± 0,68	10,44 ± 2,23	

Abbildung 9: Verlauf der Nettofiltration (ml/10 min.) während der Endperfusion bei Troxerutingabe in unterschiedlicher Dosierung und Verabreichung.



Die Perfusions- und Blutdruckwerte werden jeweils zu folgenden Zeitpunkten aufgeführt:

- 1) Beinspülung mit NaCl vor Schädigung mit Etacrynsäure
- 2) Schädigung mit Etacrynsäure
- 3) Nach Schädigung bei erneuter Spülung mit NaCl
- 4) Zu Versuchsende, nach 40minütiger Endperfusion
(sh. auch Abbildung)

Perfusionsdruck

Der Perfusionsdruck gilt an sich als Maß des präkapillären Widerstands, wenn sich der Flüssigkeitsgehalt im Gewebe nicht ändert. Hier jedoch entwickelte sich ein Ödem, dadurch stieg der interstitielle Druck und somit auch der Strömungswiderstand.

In dieser Versuchsreihe fiel der Perfusionsdruck zunächst bei Schädigung der Gefäße mit Etacrynsäure. Mit zunehmender Dauer der Endperfusion und somit zunehmendem Ödem stieg der Perfusionsdruck wieder an.

Der höchste erste Meßwert fiel bei Troxerutin 50 mg/kg i. v., der sogar über dem Wert der Kontrollversuche lag, auf. Insgesamt war bei dieser Dosierung der weitere Verlauf zwar ähnlich wie bei den anderen Troxerutin-Dosierungen, doch lagen die Werte durchgehend etwas höher. Nahezu gleiche Perfusionsdruckwerte und ähnlichen Verlauf wiesen die Versuche mit Troxerutin 200 mg/kg oral und Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage auf. Es konnte kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollversuchen festgestellt werden.

Im folgenden sind die Perfusionsdruckwerte zu den oben angeführten Punkten dargestellt:

Tabelle 7: Verhalten des Perfusionsdrucks (mmHg)

<u>Substanz</u>	<u>zu 1)</u>	<u>zu 2)</u>
Kontrolle	124,28 $\pm$ 4,55	73,13 $\pm$ 8,40
Trox. 50 mg/kg i. v.	142,50 $\pm$ 23,23	65,00 $\pm$ 15,00
Trox. 200 mg/kg oral	105,00 $\pm$ 13,78	52,00 $\pm$ 4,90
Trox. 10 mg/kg/d (4 d)	97,50 $\pm$ 30,38	52,50 $\pm$ 6,29

<u>Substanz</u>	<u>zu 3)</u>	<u>zu 4)</u>
Kontrolle	57,50 $\pm$ 7,26	95,00 $\pm$ 17,75
Trox. 50 mg/kg i. v.	60,00 $\pm$ 13,54	105,00 $\pm$ 25,00
Trox. 200 mg/kg oral	52,00 $\pm$ 7,35	94,00 $\pm$ 20,40
Trox. 10 mg/kg/d (4 d)	50,00 $\pm$ 8,17	82,00 $\pm$ 22,67

Blutdruck

Die Messung des Blutdrucks diente zur Überwachung der Kreislaufsituation der Tiere. Auffällig war, daß bei Schädigung mit Etacrynsäure bei allen Versuchen ein geringer Anstieg des Blutdruckes verzeichnet werden konnte. Ein im Verlauf nahezu unveränderter Blutdruck fiel bei der Versuchsreihe mit Troxerutin 50 mg/kg i. v. und Troxerutin 200 mg/kg oral auf. Eine deutlichere Blutdrucksenkung ergab sich in der Reihe mit Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage vorgefüttert. Von einem Wert von 71,80 $\pm$ 8,57 mmHg (Kontrollen: 84,50 $\pm$ 11,30 mmHg) zu Beginn der Beinspülung fiel der Wert zu Versuchsende auf 45,40 $\pm$ 3,61 mmHg (Kontrollen: 69,38 $\pm$ 11,28 mmHg) ab.

Die Blutdruck-Mittelwerte wurden nach den gleichen Zeitintervallen wie der Perfusionsdruck abgelesen.

Im folgenden sind aufgeführt die Blutdruckwerte zum Zeitpunkt

- 1) der Beinspülung mit NaCl vor Schädigung mit Etacrynsäure,
- 2) der Schädigung mit Etacrynsäure,
- 3) nach Schädigung und bei Spülung mit NaCl,
- 4) zu Versuchsende, nach 40minütiger Endperfusion, wie in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Blutdruck im Verlauf der Versuchsreihen (mmHg).

<u>Substanz:</u>	<u>zu 1)</u>	<u>zu 2)</u>
Kontrolle	84,50 $\pm$ 11,30	91,25 $\pm$ 11,36
Trox. 50 mg/kg i. v.	72,20 $\pm$ 5,21	80,00 $\pm$ 4,77
Trox. 200 mg/kg oral	89,40 $\pm$ 11,41	91,80 $\pm$ 11,29
Trox. 10 mg/kg/d (4 d)	71,80 $\pm$ 8,57	75,80 $\pm$ 8,71
	<u>zu 3)</u>	<u>zu 4)</u>
Kontrolle	79,88 $\pm$ 12,21	69,38 $\pm$ 11,28
Trox. 50 mg/kg i. v.	78,00 $\pm$ 3,13	70,75 $\pm$ 6,09
Trox. 200 mg/kg oral	88,60 $\pm$ 10,86	69,40 $\pm$ 13,97
Trox. 10 mg/kg/d (4 d)	67,20 $\pm$ 9,58	45,40 $\pm$ 3,61

4.3. Dihydroergotamin

Flüssigkeits- und Proteingehalt

Da DHE durch Konstriktion gerade der venösen Kapazitätsgefäße auch einen antiödematösen Effekt erzielen soll, verabreichten wir es in der Dosis 1 mg/kg i. v., um es mit der Wirkung der Roßkastanienextrakte vergleichen zu können, bzw. es in Kombination mit diesen auf eine optimale Wirkstoffkombination zu testen. Leider zeigte sich in dieser Dosierung und Verabreichungsform keinerlei signifikant-protective Wirkung von DHE.

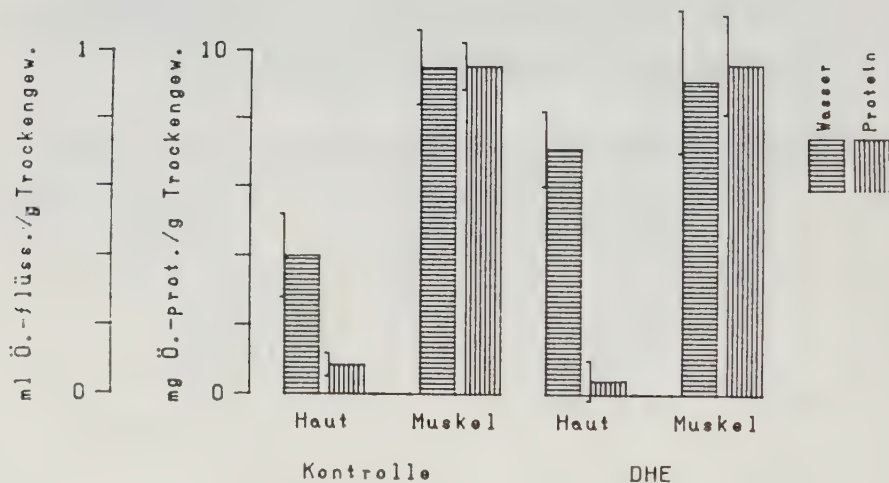
Der Flüssigkeitsgehalt der Haut lag unter Therapie mit DHE 1 mg/kg i. v. mit 0,71 $\pm$ 0,11 ml/g Trockengewicht sogar höher als bei den Kontrollversuchen (0,40 $\pm$ 0,12 ml/g Trockengewicht).

Der Wassergehalt im Muskel war mit $0,91 \pm 0,21$ ml/g Trockengewicht für DHE und $0,95 \pm 0,11$ ml/g Trockengewicht bei den Kontrollen annähernd gleich. Für den Ödemproteingehalt ergab sich im Verumversuch bei der Haut mit $0,41 \pm 0,58$ mg/g Trockengewicht ein niedrigerer Wert als bei Kontrollversuchen ($0,84 \pm 0,33$ mg/g Trockengewicht). Beim Muskel lagen die Ergebnisse mit $9,62 \pm 1,46$ mg/g Trockengewicht bei Verumversuchen und $9,54 \pm 0,70$ mg/g Trockengewicht dicht beieinander.

Tabelle 10: Flüssigkeits- und Proteingehalt in Haut und Muskulatur des Ödembeins nach i. v. Applikation von DHE 1 mg/kg Körpergewicht i. v.

	Flüssigkeit (Kontrolle)	Flüssigkeit (DHE 1 mg/kg i.v.)
Haut	$0,40 \pm 0,12$	$0,71 \pm 0,11$
	p = n.s.	
Muskel	$0,95 \pm 0,11$	$0,91 \pm 0,21$
	p = n.s.	
	Protein (Kontrolle)	Protein (DHE 1 mg/kg i.v.)
Haut	$0,84 \pm 0,33$	$0,41 \pm 0,58$
	p = n.s.	
Muskel	$9,54 \pm 0,70$	$9,62 \pm 1,46$
	p = n.s.	

Abbildung 10: Ausmaß der DHE-Wirkung (1 mg/kg KG i. v.) auf das Etacrynsäure-Ödem am Hinterlauf der Katze im Vergleich zu den Kontrollversuchen.



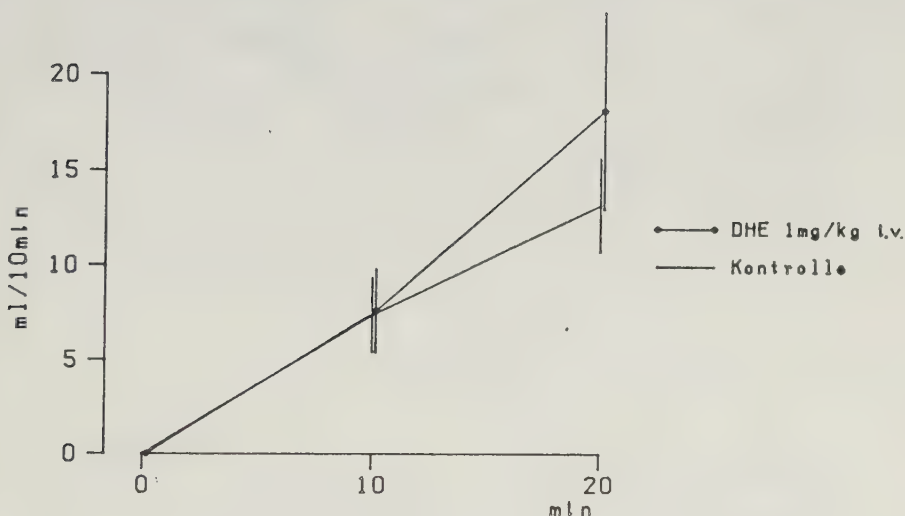
Ödementwicklung

Bei der akuten Schädigung (eiweißarmes Ödem) im DHE-Versuch (1 mg/kg i.v.) trat nach der zweiten Spülung mit NaCl sogar ein höherer Flüssigkeitsverlust ($10,60 \pm 3,49$ ml) ins Ödembein als bei den Kontrollen ($5,88 \pm 1,59$ ml) auf.

Tabelle 11: Bei der Beinspülung im Ödembein verbliebene Flüssigkeitsmenge (ml/10 min.) bei Vorbehandlung mit DHE (1 mg/kg i.v.).

Substanz	nach Perfusion mit Etacrynsäure	nach zweiter NaCl-Spülung
Kontrollversuche	$7,38 \pm 1,95$	$5,88 \pm 1,59$
DHE 1 mg/kg i.v. akut	$7,60 \pm 2,20$	$10,60 \pm 3,49$

Abbildung 11: Flüssigkeitsmenge, die ab dem Zeitpunkt der Schädigung während der Beinspülung im Ödembein verblieben ist, bei Gabe von DHE 1 mg/kg i. v. akut.

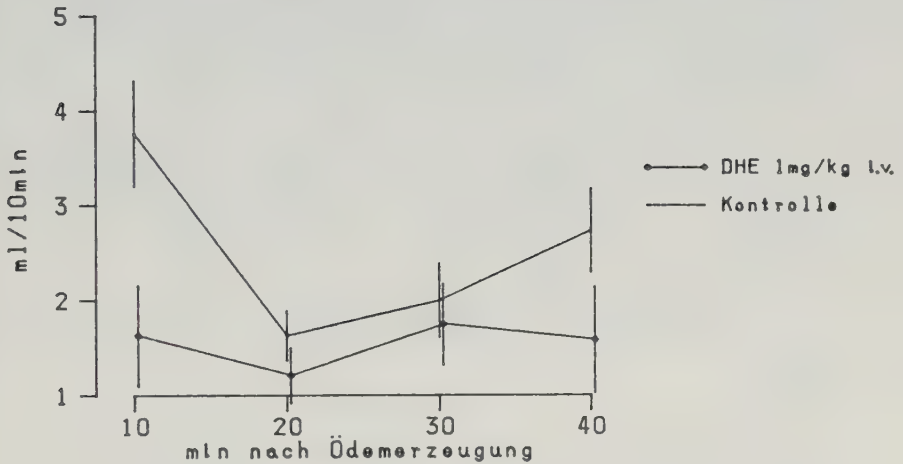


Während der Endperfusion (Bildung eines eiweißreichen Ödems) wurde die Nettofiltration bei Gabe von DHE 1 mg/kg i. v. im gesamten deutlich herabgesetzt. Auch der totale Flüssigkeitsverlust während der Endperfusion lag mit $5,58 \pm 1,26$ ml im Versuch mit Pharmakon deutlich unter dem Kontrollwert ($10,10 \pm 1,42$ ml).

Tabelle 12: Nettofiltration während der Endperfusion in ml/10 min. bei Gabe von DHE 1 mg/kg i. v. akut.

<u>Substanz:</u>	<u>10 '</u>	<u>20 '</u>	<u>30 '</u>
Kontrollen	$3,76 \pm 0,56$	$1,63 \pm 0,26$	$2,00 \pm 0,39$
DHE 1 mg/kg i.v.	$1,63 \pm 0,53$	$1,21 \pm 0,29$	$1,75 \pm 0,43$
		<u>40 '</u>	<u>Summe</u>
Kontrollen		$2,74 \pm 0,44$	$10,10 \pm 1,42$
DHE 1 mg/kg i.v.		$1,58 \pm 0,56$	$5,58 \pm 1,26$

Abbildung 12: Verlauf der Nettofiltration (ml/10 min.)
während der Endperfusion bei Gabe von DHE
1 mg/kg i. v. akut.



Perfusionsdruck

Bei Versuchen mit DHE 1 mg/kg i. v. ergaben sich bei Schädigung mit Etacrynsäure (Zeitpunkt 2), bei Spülung mit NaCl (Zeitpunkt 3) und nach 40minütiger Endperfusion (Zeitpunkt 4) die niedrigsten Perfusionsdruckwerte aller unserer Versuchsreihen und der Kontrollen bei vergleichbarem Perfusionsdruck zum Zeitpunkt 1 am Beginn der Beinspülung vor Schädigung.

Nun die Perfusionsdrucke zu den vereinbarten Zeitpunkten.

Tabelle 13: Verhalten des Perfusionsdrucks (mmHg)

<u>Substanz</u>	<u>zu 1)</u>	<u>zu 2)</u>
Kontrolle	124,28 $\pm$ 4,55	73,13 $\pm$ 8,40
DHE 1 mg/kg i.v.	106,00 $\pm$ 14,00	33,33 $\pm$ 17,64
	<u>zu 3)</u>	<u>zu 4)</u>
Kontrolle	57,50 $\pm$ 7,26	95,00 $\pm$ 17,75
DHE 1 mg/kg i.v.	20,00 $\pm$ 9,13	62,50 $\pm$ 26,26

Blutdruck

Auch die Blutdruckwerte lagen bei gleichgewähltem Ablesepunkt bei den Versuchen mit DHE 1 mg/kg i. v. deutlich niedriger als bei den anderen Kontroll- und Verumversuchen, dagegen war der Verlauf mit einem geringen Anstieg bei Schädigung mit Etacrynsäure und einem anschließenden Abfall mit dem Verlauf der anderen Versuche vergleichbar.

Tabelle 14: Blutdruck im Verlauf der Versuchsreihen (mmHg)

<u>Substanz</u>	<u>zu 1)</u>	<u>zu 2)</u>
Kontrolle	84,50 $\pm$ 11,30	91,25 $\pm$ 11,36
DHE 1 mg/kg i.v.	58,60 $\pm$ 9,79	61,80 $\pm$ 7,97
	<u>zu 3)</u>	<u>zu 4)</u>
Kontrolle	79,88 $\pm$ 12,21	69,38 $\pm$ 11,28
DHE 1 mg/kg i.v.	62,60 $\pm$ 8,76	46,75 $\pm$ 13,68

Tabelle 15: Venendruck im Verlauf der Versuchsreihen (mmHg).

<u>Substanz</u>	<u>zu 1)</u>	<u>zu 2)</u>
Kontrolle	13,75 $\pm$ 1,89	9,88 $\pm$ 2,16
DHE 1 mg/kg i.v.	12,20 $\pm$ 2,42	6,60 $\pm$ 1,99
	<u>zu 3)</u>	<u>zu 4)</u>
Kontrolle	9,75 $\pm$ 1,31	16,38 $\pm$ 1,29
DHE 1 mg/kg i.v.	5,60 $\pm$ 1,94	13,00 $\pm$ 0,91

4.4. Kombination von Troxerutin und Dihydroergotamin

Flüssigkeits- und Proteingehalt

Bei Verabreichung von Troxerutin 10 mg/kg/d (4 d) in Kombination mit DHE 0,1 mg/kg i. v. zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen beim Flüssigkeitsgehalt in Haut und Muskel des Ödembeins.

Auch beim Proteingehalt der Haut im Ödembein ergab sich kein signifikanter Unterschied. Dagegen war der Ödemproteingehalt im Muskel (4,56 $\pm$ 1,15 mg/g Trockengewicht) im Vergleich zu Kontrollen (9,54 $\pm$ 0,70 mg/g Trockengewicht) mit $p < 0,05$ statistisch signifikant geringer. Da aber auch bei alleiniger Vorfütterung von 10 mg/kg/d (4 d) Troxerutin das Ödemmuskelprotein mit $p < 0,05$ signifikant war, ergab sich keine Verbesserung des Ergebnisses durch die zusätzliche Gabe von 0,1 mg/kg DHE i. v.

Tabelle 15: Flüssigkeits- und Proteingehalt in Haut und Muskelatur des Oedembeins nach oraler Applikation von Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage kombiniert mit DHE 0,1 mg/kg akut i. v.

	Flüssigkeit		Flüssigkeit (Trox. 10 mg/kg/d über 4 Tage komb. mit DHE 0,1 mg/kg akut i. v.)
	<u>(Kontrolle)</u>		
Haut	$0,40 \pm 0,12$		$0,51 \pm 0,11$
		$p = n.s.$	
Muskel	$0,95 \pm 0,11$		$0,63 \pm 0,56$
		$p = n.s.$	
	Protein		Protein
	<u>(Kontrolle)</u>		<u>(Trox. 10 mg/kg/d über 4 Tage komb. mit DHE 0,1 mg/kg akut i. v.)</u>
Haut	$0,84 \pm 0,33$		$0,21 \pm 0,16$
		$p = n.s.$	
Muskel	$9,54 \pm 0,70$		$4,56 \pm 1,15$
		$p = 0,05$	

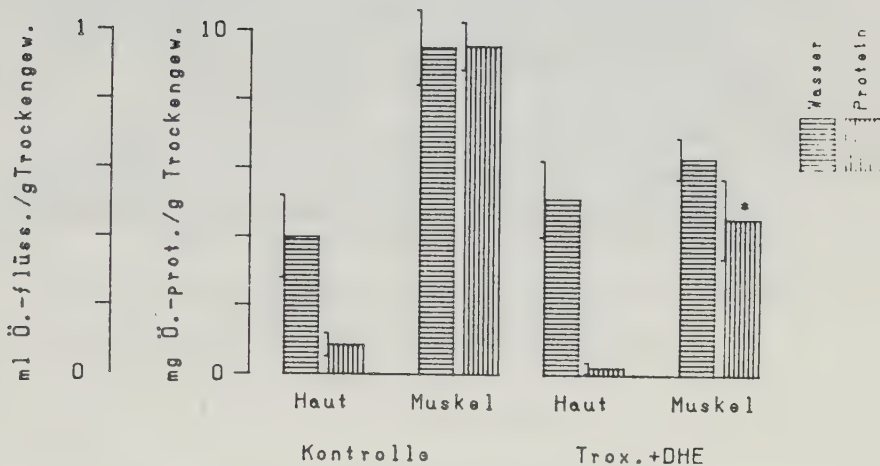
Einheiten für die Tabellen 15 und 16:

Protein	$\left(\frac{\text{mg}}{\text{g Trockengewicht}} \right)$
Flüssigkeit	$\left(\frac{\text{ml}}{\text{g Trockengewicht}} \right)$

$\pm$: Standarderror

p : Signifikanz

Abbildung 13: Ausmaß der Troxerutin-Wirkung (10 mg/kg/d oral über 4 Tage) in Kombination mit DHE (0,1 mg akut i. v.) auf das Etacrynsäure-Ödem am Hinterlauf der Katze im Vergleich zu den Kontrollversuchen.



In der Kombination von Troxerutin 10 mg/kg/d (4 d) mit DHE 0,2 mg/kg i. v. unterschieden sich weder der Flüssigkeitsgehalt der Haut noch der Proteingehalt der Haut im Ödembein signifikant von den Kontrollen. Überraschend war jedoch, daß der Flüssigkeitsgehalt im Ödemmuskel mit $0,43 \pm 0,14$ ml/g

Trockengewicht statistisch signifikant ($p < 0,05$) unter dem Ergebnis der Kontrollversuche ($0,95 \pm 0,11$ ml/g Trockengewicht) lag.

Auch beim Proteingehalt des Ödembeins lag das Ergebnis der vorbehandelten Tiere mit $3,03 \pm 0,40$ mg/g Trockengewicht statistisch hochsignifikant unter dem Kontrollergebnis ($9,54 \pm 0,70$ mg/g Trockengewicht). Somit gleicht die Kombination von Troxerutin 10 mg/kg/d (4 d) und DHE 0,2 mg/kg i. v. dem Ergebnis bei Gabe von Troxerutin 50 mg/kg i. v.

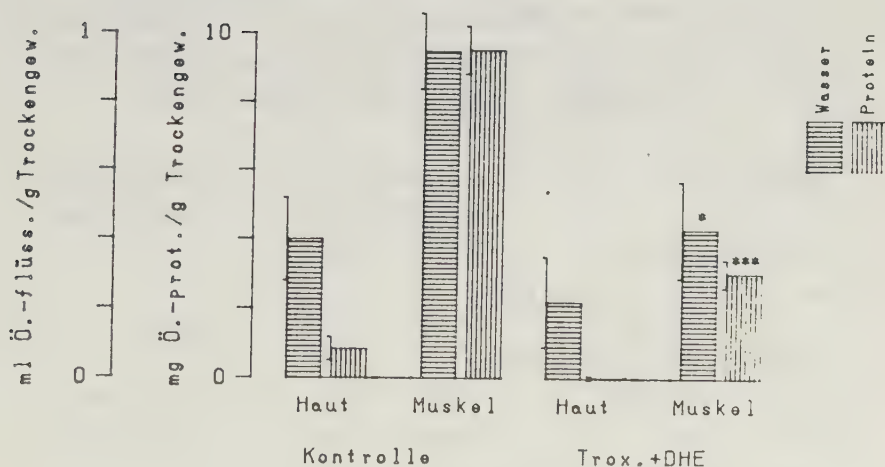
Auch hier waren sowohl Ödemflüssigkeit ($0,50 \pm 0,17$ ml/g Trockengewicht) und Ödemproteingehalt ($4,12 \pm 0,68$ mg/g Trockengewicht) des Muskels im Ödembein signifikant verringert.

Tabelle 16: Flüssigkeits- und Proteingehalt in Haut und Muskulatur des Ödembeins nach oraler Applikation von Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage kombiniert mit DHE 0,2 mg/kg akut i. v.

	Flüssigkeit (Kontrolle)	Flüssigkeit (Trox. 10 mg/kg/d über 4 Tage komb. mit DHE 0,2 mg/kg akut i. v.)
Haut	$0,40 \pm 0,12$	$0,22 \pm 0,13$
	$p = n.s.$	
Muskel	$0,95 \pm 0,11$	$0,43 \pm 0,14$
	$p < 0,05$	

	Protein		Protein
	(Kontrolle)		(Trox. 10 mg/kg/d über 4 Tage komb. mit DHE 0,2 mg/kg akut i. v.)
Haut	0,84 $\pm$ 0,33		0,03 $\pm$ 0,06
		p = n.s.	
Muskel	9,54 $\pm$ 0,07		3,03 $\pm$ 0,40
		p 0,05	

Abbildung 14: Ausmaß der Troxerutin-Wirkung (10 mg/kg/d oral über 4 Tage kombiniert mit DHE 0,2 mg/kg akut i.v.) auf das Etacrynsäure-Ödem am Hinterlauf der Katze im Vergleich zu den Kontrollversuchen.



Ödementwicklung

Bei akuter Schädigung verließen bei Vorbehandlung mit Troxerutin 10 mg/kg/d (4 d) und 0,1 mg/kg DHE i. v. $4,00 \pm 1,08$ ml Flüssigkeit Gefäßbahn und im Versuch mit Troxerutin 10 mg/kg/d (4 d) und 0,2 mg/kg DHE i. v. $3,00 \pm 1,00$ ml.

Diese Werte liegen deutlich unter denen der Kontrollversuche ($7,38 \pm 1,95$ ml). Nach der Spülung mit NaCl zeigte sich für Troxerutin 10 mg/kg/d (4 d) und 0,1 mg/kg DHE i. v. ein Flüssigkeitsverlust von $4,00 \pm 0,41$ ml (Kontrollen: $5,88 \pm 1,59$ ml). Für Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage und 0,2 mg/kg DHE i. v. errechnete sich ein Wert von $-4,33 \pm 7,84$ ml, was einer Resorption entsprechen würde. Da nur dieser Wert so aus dem Rahmen fiel, könnte hier ein Meßfehler wahrscheinlich sein.

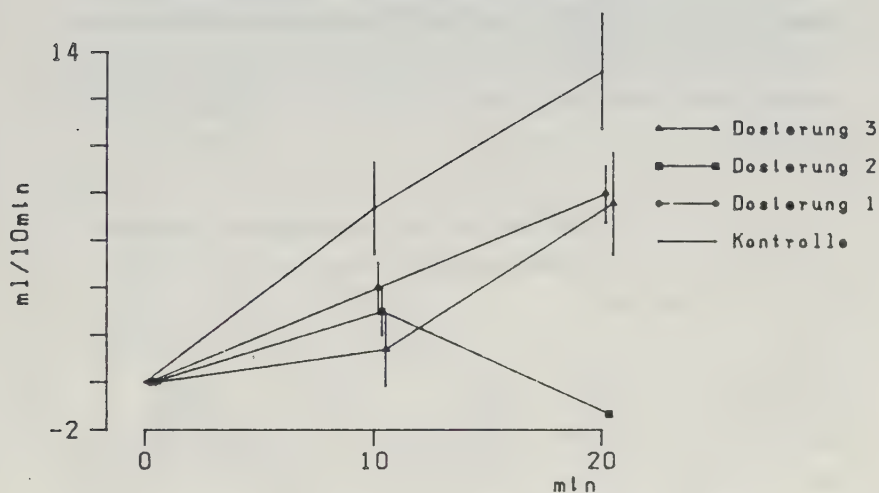
Tabelle 17: Während der Beinspülung im Ödembein verbliebene Flüssigkeitsmengen nach Schädigung mit Etacrynsäure bei kombinierter Gabe und unterschiedlicher Dosierung von Troxerutin kombiniert mit DHE und alleiniger Gabe von Troxerutin über 4 Tage.

<u>Substanz</u>	<u>nach Perfusion mit Etacrynsäure</u>	<u>nach zweiter NaCl-Spülung</u>
Kontrollversuche	$7,38 \pm 1,95$	$5,88 \pm 1,59$
Dos. 1: Trox. + 0,1 mg DHE i. v. akut	$4,00 \pm 1,08$	$4,00 \pm 0,41$
Dos. 2: Trox. + 0,2 mg DHE i. v. akut	$3,00 \pm 1,00$	$-4,33 \pm 7,84$
Dos. 3: Trox.	$1,40 \pm 1,54$	$6,20 \pm 0,73$

Trox. = Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage

Einheit: ml/10min.

Abbildung 15: Flüssigkeitsmenge, die ab dem Zeitpunkt der Schädigung während der Beinspülung im Ödembein verblieben ist, bei Vorfütterung von Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage und Kombination des vorgefütterten Troxerutins mit unterschiedlicher DHE-Dosierung.



Nun zum Verlauf der Nettofiltration (eiweißreiches Ödem) bei Kombination von Troxerutin 10 mg/kg/d (über 4 d) mit DHE 0,1 mg/kg i. v. Die Ergebnisse lagen deutlich niedriger als die Kontrollergebnisse und ebenfalls niedriger als die Ergebnisse bei Kombination von Troxerutin 10 mg/kg/die über 4 Tage mit DHE 0,2 mg/kg i. v., obgleich auch hier ein geringerer Flüssigkeitsverlust als bei den Kontrollversuchen zu verzeichnen ist. So ergibt sich bei der Entstehung des eiweißreichen Ödems ein Unterschied zwischen der Kombination von Troxerutin mit DHE 0,2 mg/kg und alleiniger Troxerutin-Vorfütterung, da hierbei keine Herabsetzung des eiweißreichen Ödems nachzuweisen war.

Tabelle 18: Nettofiltration bei Vorfütterung von Troxerutin, z. T. in Kombination mit unterschiedlich dosierten DHE.

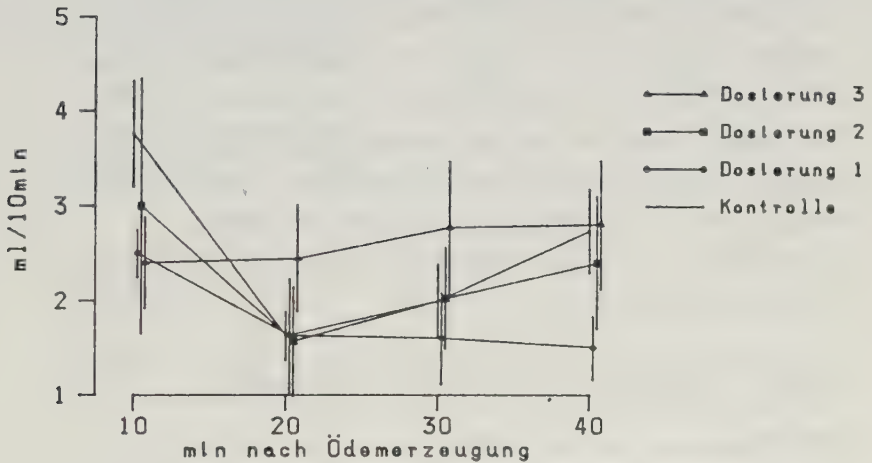
<u>Substanz</u>	<u>10 '</u>	<u>20 '</u>	<u>30 '</u>
Kontrollen	3,76 $\pm$ 0,56	1,63 $\pm$ 0,26	2,00 $\pm$ 0,39
Dos. 1: Trox. $\pm$ 0,1 mg DHE i. v. akut	2,50 $\pm$ 0,25	1,63 $\pm$ 0,61	1,60 $\pm$ 0,49
Dos. 2: Trox. $\pm$ 0,2 mg DHE i. v. akut	3,00 $\pm$ 1,35	1,57 $\pm$ 0,58	2,03 $\pm$ 0,54
Dos. 3: Trox.	2,40 $\pm$ 0,48	2,45 $\pm$ 0,56	2,78 $\pm$ 0,70
		<u>40 '</u>	<u>Summe</u>
Kontrollen		2,74 $\pm$ 0,44	10,10 $\pm$ 1,42
Dos. 1: Trox. $\pm$ 0,1 mg DHE i. v. akut		1,50 $\pm$ 0,34	6,38 $\pm$ 1,81
Dos. 2: Trox. $\pm$ 0,2 mg DHE i. v. akut		2,40 $\pm$ 0,70	9,00 $\pm$ 3,10
Dos. 3: Trox.		2,81 $\pm$ 0,68	10,40 $\pm$ 2,23
Trox. = Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage			
Einheit: ml/10 min.			

Abbildung 16: Verlauf der Nettofiltration (ml/10 min.) während der Endperfusion bei Vorfütterung von Troxerutin, z.T. in Kombination mit unterschiedlich dosiertem DHE.

Dosierung 1: Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage
komb. mit 0,1 mg DHE i. v. akut

Dosierung 2: Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage
komb. mit 0,2 mg DHE i. v. akut

Dosierung 3: Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage



Perfusionsdruck

Der erste Meßwert bei Gabe von Troxerutin 10 mg/kg/d (4 d) und DHE 0,1 mg/kg i. v. lag mit $187,50 \pm 71,81$ mmHg deutlich über dem Kontrollwert ($124,28 \pm 4,55$ mmHg), auch im weiteren Verlauf zeigten sich höhere Werte des Perfusionsdrucks als bei den Kontrollversuchen. Bei Schädigung mit Etacrynsäure und Spülung mit NaCl-Lösung fiel der Perfusionsdruck ab, um anschließend wieder anzusteigen. Auch der Ausgangswert bei Troxerutin 10 mg/kg/d (4 d) in Kombination mit DHE 0,2 mg/kg i. v. lag mit $160,00 \pm 15,28$ mmHg deutlich über den Kontrollwerten, im weiteren Verlauf zeigten sich jedoch keine Auffälligkeiten. Es fand sich somit in den Kombinationsversuchen ein deutlicher Unterschied zu der alleinigen Troxerutin-Vorfütterung (erster Meßwert: $97,50 \pm 30,38$ mmHg). Lediglich bei den Versuchen mit Troxerutin 50 mg/kg i. v. konnte ebenfalls ein höherer Wert ($142,50 \pm 23,23$ mmHg) als bei den Kontrollversuchen gemessen werden. Im folgenden erscheinen die Perfusionsdruckwerte zu den oben angeführten Zeitpunkten.

Tabelle 19: Verhalten des Perfusionsdrucks (mmHg)

<u>Substanz</u>	<u>zu 1)</u>	<u>zu 2)</u>
Kontrolle	$124,28 \pm 4,55$	$73,13 \pm 8,40$
Trox. 10 mg/kg/d (4 d)	$97,50 \pm 30,38$	$52,50 \pm 6,29$
Trox. 10 mg/kg/d (4 d) komb. mit DHE 0,1 mg/kg i. v.	$187,50 \pm 71,81$	$83,30 \pm 49,10$
Trox. 10 mg/kg/d (4 d) komb. mit DHE 0,2 mg/kg i. v.	$160,00 \pm 15,28$	$103,33 \pm 26,03$

<u>Substanz</u>	<u>zu 3)</u>	<u>zu 4)</u>
Kontrolle	79,88 $\pm$ 12,21	69,38 $\pm$ 11,28
Trox. 10 mg/kg/d (4 d)	67,20 $\pm$ 9,58	45,40 $\pm$ 3,61
Trox. 10 mg/kg/d (4 d) komb. mit DHE 0,1 mg/kg i. v.	82,50 $\pm$ 14,64	49,00 $\pm$ 8,03
Trox. 10 mg/kg/d (4 d) komb. mit DHE 0,2 mg/kg i. v.	69,00 $\pm$ 14,05	58,30 $\pm$ 14,98

<u>Substanz</u>	<u>zu 3)</u>	<u>zu 4)</u>
Kontrolle	57,50 $\pm$ 7,26	95,00 $\pm$ 17,75
Trox. 10 mg/kg/d (4 d)	50,00 $\pm$ 8,17	82,00 $\pm$ 22,67
Trox. 10 mg/kg/d (4 d) komb. mit DHE 0,1 mg/kg i. v.	60,00 $\pm$ 15,81	110,00 $\pm$ 24,83
Trox. 10 mg/kg/d (4 d) komb. mit DHE 0,2 mg/kg i. v.	63,33 $\pm$ 3,33	70,00 $\pm$ 10,00

Blutdruck

Die Blutdruckwerte unterschieden sich bei den verschiedenen Applikationsarten nicht. Bei Troxerutin 10 mg/kg/d (4 d) mit 0,2 mg/kg DHE i. v. war der relativ niedrige Ausgangswert, der konstante Verlauf und der relativ geringe Abfall zu Versuchsende bemerkenswert.

Die Blutdruckwerte wurden wieder zu den oben angeführten Zeitpunkten dargestellt:

Tabelle 20: Verhalten des Blutdrucks (mmHg)

<u>Substanz:</u>	<u>zu 1)</u>	<u>zu 2)</u>
Kontrolle	84,50 $\pm$ 11,30	91,25 $\pm$ 11,36
Trox. 10 mg/kg/d (4 d)	71,80 $\pm$ 8,57	75,80 $\pm$ 8,71
Trox. 10 mg/kg/d (4 d) komb. mit DHE 0,1 mg/kg i. v.	85,00 $\pm$ 8,46	88,50 $\pm$ 10,60
Trox. 10 mg/kg/d (4 d) komb. mit DHE 0,2 mg/kg i. v.	66,67 $\pm$ 12,02	65,67 $\pm$ 16,70

5. DISKUSSION

Das Ziel unserer Versuche war es, an dem von F e l i x (23, 26) entwickelten Ödemmodell, die Wirkung von Troxerutin und Dihydroergotamin in bestimmten Anwendungsformen nachzuweisen.

Wie durch Untersuchungen von H a m m e r s e n (41) belegt wird, handelt es sich bei dem durch Etacrynsäure entstandenen Ödem um ein nichtentzündliches Ödem, das durch direkte Endothelschädigung der Gefäße erklärbar ist.

Im Mittelpunkt des Interesses steht die "terminale Strombahn", die sich aus Arteriolen, Kapillaren und Venulen zusammensetzt. Hier spielt sich der Stoffaustausch zwischen extra- und intravasalem Raum ab. Durch Filtration von Wasser, Diffusion von gelösten Teilchen und aktiven Transportprozessen für Makromoleküle findet der Austausch statt. Den wasser- und fettlöslichen Molekülen steht die gesamte Austauschfläche zur Verfügung, weil sie die Zellmembran direkt permeieren können, die nur wasserlöslichen Stoffe sind dagegen auf Porensysteme angewiesen.

H a m m e r s e n (42) ist der Meinung, daß die Membran der kapillären Austauschfläche mindestens zwei Porensysteme enthält. Er beschreibt Poren, die für den Transport von Kleinmolekülen und Wasser dienen und überwiegend in den interendothelialen Fugen lokalisiert sind, aber auch ein zweites System von "großen Poren" (Durchmesser ca. 50 nm), die dafür verantwortlich sind, daß in den Anfängen der Venulen auch Proteine permeieren können.

Bei Patienten, die an einer chronischen Veneninsuffizienz leiden, ereignen sich zunächst primäre Umbauprozesse in den Venenwänden. Dies führt zu übersteigerter Dilatierbarkeit, wodurch die geordnete Klappenfunktion zusammenbricht und die Muskelpumpe insuffizient wird. Nun kommt es zur Bildung von Varizen und Venektasien, der Blutrückstrom ist gestört. Durch den Druckanstieg im Kapillargebiet steigt die Auswärtsfiltration von Wasser, Elektrolyten und später auch von großmolekularen Stoffen (z. B. Proteinen).

Durch die Messung von Flüssigkeits- und Proteingehalt in Muskel und Haut unserer Versuchstiere, von Perfusionsdruck, Venendruck und Blutdruck haben wir versucht, die Vorgänge im Bereich der terminalen Strombahn zu erfassen und die Wirkung verschiedener Pharmaka zu erforschen.

1. Flüssigkeits- und Proteingehalt

In unseren Versuchen konnten wir bei Verwendung von Troxerutin eine signifikante Minderung des Muskelproteingehalts und z. T. auch des Muskelflüssigkeitsgehalts im Ödembein nachweisen.

Die Auswertung des Ödemflüssigkeits- und Ödemproteingehalts der Haut ergab bei unseren Versuchen keine signifikante Herabsetzung gegenüber den Kontrollversuchen. Dies stimmt mit Ergebnissen von Mayer (52) überein.

Felix, Nieberle und Schmidt (27, 28), Nieberle (57), Schmidt (69) konnten jedoch auch für die Haut eine signifikante ödemprotektive Wirkung von Hydroxyethylrutosid nachweisen.

Zum einen könnte dies durch die natürlicherweise geringe Menge des untersuchten Gewebes, zum anderen aber auch durch die Präparationstechnik bedingt sein. So könnten ungenügend von der Haut abpräparierte Gefäße der Muskelfaszie zu falsch hohem Evansblue-Gehalt der Haut geführt haben.

Nach Gabe von Dihydroergotamin (DHE) 1 mg/kg i.v. zeigte sich weder in Haut noch Muskel 45 Minuten nach der Beinspülung eine signifikante Senkung von Flüssigkeits- oder Proteingehalt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß, wie bei der chronischen Veneninsuffizienz nicht nur die Tonussteigerung (die mit genau dieser Dosierung von E c h t und L a n g e (14) beim Menschen nachgewiesen wurde), sondern gerade auch die kapillarabdichtende Wirkung wichtig ist. Nun führten wir Versuche mit Troxerutin, dem ja eine kapillarabdichtende Wirkung zukommt, durch. Dabei zeigt sich, daß Troxerutin, in der Dosierung 50 mg/kg i. v. sowohl den Muskelproteingehalt, als auch den Muskelflüssigkeitsgehalt signifikant zu senken vermag.

Über die Wirkungen von HR, ein Gemisch, das nach B a l a n t (3) zu 50,1 % Troxerutin enthält, liegen die meisten Arbeiten vor. Ausgehend von Ergebnissen von Doppelblindstudien (Bergqvist, Hallböök, 10; Forconi et al. 31), bei denen mit einer geringen Tagesdosis von 0,5 g bis 1,5 g ein antiödematöser Effekt von Rutosiden nachgewiesen wurde, fütterten wir, in Anlehnung an HR-Versuche von G. Schmidt (68), Troxerutin in einer akuten Dosis von 200 mg/kg.

Im Gegensatz zu diesen Versuchen, die eine signifikante Senkung der Ödemflüssigkeit und des Ödemproteins im Muskel ergaben, konnten wir mit Troxerutin nur eine signifikante Senkung des Ödemproteingehalts im Muskel nachweisen.

Ausgehend von der Überlegung, daß Troxerutin

- 1) eine lange Halbwertszeit hat (Ritschel, Kaul, 66; Förster 30) und
- 2) bei niederen Dosen wesentlich weniger Troxerutin ausgeschieden wird,

fütterten wir den Tieren über 4 Tage jeweils 10 mg/kg Troxerutin vor. Wenn man davon ausgeht, daß HR zu ca. 50 % aus Troxerutin besteht (Balant, 3) und dieses der Hauptwirkstoff von HR ist, hätte man durch Gabe von 10 mg/kg Troxerutin über 4 Tage ähnliche Ergebnisse, bei sonst gleichem Versuchsablauf, erwarten dürfen.

Es zeigte sich, daß Troxerutin in dieser Anwendungsform und einem damit erhaltenen Spiegel an wirksamer Substanz eine hochsignifikante Senkung des Gehalts an Protein im Muskel nach Schädigung bewirkte ($p = 0,05$). Auch bei dieser Reihe konnte keine signifikante Minderung der Ödemflüssigkeit in Haut und Muskel verzeichnet werden, im Gegensatz zu HR-Versuchen (20 mg

HR/kg über 4 Tage) von Schmidt (68). Eine deutlich bessere Wirkung als bei akuter Gabe von 200 mg/kg Troxerutin zeigte sich bei der 4-Tage-Gabe in Bezug auf den Übertritt von Protein ins Muskelgewebe.

Hier ergab sich eine hohe protektive Wirkung mit $p < 0,00001$, jedoch wiederum keine signifikanten Ergebnisse beim Ödemprotein der Haut, die Schmidt für HR nachweisen konnte.

Man könnte nun daraus schließen, daß gerade für die Protektion der Haut für Protein- und Flüssigkeitsdurchtritt in Bezug auf die Ödemflüssigkeit beim Muskel die anderen Komponenten von HR wie 7', 4'-Dihydroxyethylrutosid (21,9 %), 7,3' - Dihydroxyethylrutosid (11,7 %), 3'-Monohydroxyethylrutosid (11,7 %), 3'-Monohydroxyethylrutosid (5,1 %), 3, 7, 3', 4' - Tetrahydroxyethylquercitin (3,4 %) und Rutin (0,5 %) - Zusammensetzung von HR, nachgewiesen mit Hilfe der Gaschromatographie nach Balant, (3) — oder deren Metaboliten von Bedeutung sind.

Da für die Therapie der chronischen Veneninsuffizienz nicht nur die gefäßabdichtende Wirkung, sondern auch die tonisierende Wirkung von Bedeutung ist, versuchten wir zu zeigen, welche Ergebnisse die Kombination von einem gefäßprotektiven Pharmakon (Troxerutin) und gefäßtonisierenden Pharmakon (Dihydroergotamin) bringt. Bei Vorfütterung von Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage in Kombination mit 0,1 mg DHE i. v. ergab sich, wie bei alleiniger Gabe von Troxerutin eine signifikante Verringerung des Muskelödempoteingehalts. Allerdings lag die Signifikanz hier bei $p = 0,003$. In dieser Dosierung wurde also keine Verbesserung aber auch keine deutliche Verschlechterung durch zusätzliche Gabe von 0,1 mg DHE i. v. registriert.

Überraschend war jedoch das Ergebnis bei Kombination von 10 mg/kg/d Troxerutin über 4 Tage in Kombination mit 0,2 mg DHE.

Hier zeigte sich nicht nur eine hochsignifikante Herabsetzung des Ödemproteingehalts des Muskels ($p = 0,000445$), sondern auch eine signifikante Verringerung der Ödemflüssigkeit im Muskel ($p = 0,0028$).

Dihydroergotamin wirkt tonisierend auf variköse Venen (Felix R. (15), Rieckert (64, 65), Mostbeck (55), Partsch (61, 62). Dadurch versackt weniger Volumen in den Venen (de Marées, 13). Wenn man nun die Untersuchungen von Hammersen (42) über die Heteroporosität der terminalen Strombahn zugrunde legt, könnte man schließen, daß Troxerutin auf die großen Poren (Permeabilität für große Moleküle, z. B. Proteine) abdichtend wirkt und DHE durch den verminderten Rückstau die Flüssigkeitspermeation durch die kleinen Poren eindämmt.

Allerdings fand sich dieser Doppeleffekt auch bei Gabe von 50 mg Troxerutin akut i. v. mit nahezu gleicher Signifikanz (Muskelödemflüssigkeit: $p = 0,043872$; Muskelödemprotein: $p = 0,000328$). Es gilt daher, in weiteren Versuchen zu zeigen, ob eine Senkung des Flüssigkeits- und Proteingehalts im Muskel durch eine alleinige, noch optimalere orale Gabe von Troxerutin erreicht werden kann und ob durch eine Kombination mit DHE, eventuell auch bei oraler Verabreichung, das Ergebnis noch verbessert werden kann.

Es läßt sich feststellen:

- 1) Die Wirksamkeit von Troxerutin bei oraler Gabe wurde bestätigt.
- 2) DHE (1 mg/kg i. v.) als venentonisierendes Pharmakon zeigte keine ödemprotektive Wirkung.

- 3) Eine deutlichere Herabsetzung des Ödemproteins des Muskels als bei akuter oraler Gabe von 200 mg/kg Troxerutin, konnte durch Fütterung von 10 mg/kg Troxerutin pro Tag über 4 Tage erreicht werden.
- 4) Durch Kombination von Troxerutin 10 mg/kg pro Tag über 4 Tage mit 0,2 mg DHE/kg akut i. v. konnte zusätzlich zur Herabsetzung des Ödemproteins eine Minderung der Ödemflüssigkeit im Muskel erreicht werden und damit ein ähnliches Ergebnis wie bei Gabe von Troxerutin 50 mg/kg i. v.
- 5) Die bessere Kombinationswirkung von Troxerutin mit DHE war dosisabhängig, da für die Kombination von Troxerutin 10 mg/kg/d über 4 Tage mit 0,1 mg/kg DHE akut i. v. kein Unterschied zu alleiniger Vorfütterung von Troxerutin 10 mg/kg pro Tag über 4 Tage nachgewiesen werden konnte.

2. Ödementwicklung

Zunächst interessierte die Menge der Flüssigkeit, die akut bei der Gefäßschädigung mit Etacrynsäure und bei der sofort darauffolgenden Spülung mit NaCl (eiweißfreie Flüssigkeit) im Bein der Versuchstiere verblieben ist. Dann wurde die Flüssigkeitsmenge, die während der 40minütigen Endperfusion mit Blut (proteinhaltig) im Tier blieb, durch Messung in 10minütigen Abständen bestimmt. Wir hofften so Anhaltspunkte für den Zeitpunkt der Ödementwicklung und damit über den Mechanismus der ödemprotektiven Wirkung zu bekommen.

Bei akuter Schädigung und Spülung mit NaCl zeigte sich, daß Dihydroergotamin (1 mg/kg i. v.) im Vergleich zu den Kontrollversuchen keine abdichtende protektive Wirkung auf die Gefäßwände besitzt.

Hingegen wiesen alle mit Troxerutin vorbehandelten Tiere eine deutliche Senkung des Flüssigkeitsverlustes auf. In dieser frühen Phase der Schädigung ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Applikationsarten darstellen, der Rückschlüsse auf das Resorptionsverhalten oder die Wirkung zugelassen hätte, wie sie Nieberle und Schmidt (57, '68) bei Versuchen mit HR darstellten. Dies könnte darauf hinweisen, daß HR, das ja zu ca. 50 % aus Troxerutin besteht, noch andere Wirkstoffe oder Metaboliten enthält, die schon in der Frühphase eine protektive Wirkung entfalten.

Auch bei der Verfolgung der Entstehung des eiweißreichen Ödems während der Endperfusion ließen sich keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf den Flüssigkeitsverlust ins Gewebe darstellen.

Lediglich schienen sich Erkenntnisse über die Bioverfügbarkeit von Troxerutin in verschiedenen Darreichungsformen zu bestätigen. So fand sich bei den Versuchen mit Troxerutin 200 mg/kg akut oral ein hoher Flüssigkeitsverlust von 4,26 ml während der ersten 10 Minuten (Kontrollen: 3,76 ml), der im weiteren Verlauf immer mehr sank und nach 40 Minuten mit 2,15 ml unter den Kontrollversuchen (2,74 ml) lag.

Bei Versuchen mit Troxerutin 50 mg/kg i. v. als Pharmakon stellte sich nach 10 Minuten ein Verlust von 1,80 ml Flüssigkeit, nach 30 Minuten ein Anstieg auf 2,32 ml (Kontrollen: 2,00 ml) und nach 40 Minuten auf 2,60 ml (Kontrollen: 2,74 ml) ein. Ein konstanter Verlauf des Flüssigkeitsverlustes fiel bei Vorfütterung von 10 mg/kg/d Troxerutin über 4 Tage auf (nach

10 Minuten: 2,40 ml, nach 20 Minuten: 2,45 ml, nach 30 Minuten: 2,78 ml, nach 40 Minuten: 2,81 ml).

Man könnte also vermuten, daß Troxerutin akut oral gegeben (200 mg/kg Troxerutin) eine längere Zeit für die Resorption benötigt und damit nicht bei der akuten Schädigung wirksam wird, sondern erst nach 40minütiger Endperfusion eine eventuelle Gefäßabdichtende Wirkung erzeugt und Werte erreicht, die unter den Kontrollwerten liegen. Akut i. v. gegeben, scheint Troxerutin (50 mg/kg i.v.), möglicherweise bedingt durch die rasche Ausscheidung, eine protektive Wirkung nur am Anfang (nach 10 Minuten) der Endperfusion zu haben, alle folgenden Werte liegen höher als die Kontrollwerte. Der gleichmäßige Verlauf des Flüssigkeitsverlustes bei Gabe von 10 mg/kg/d Troxerutin über 4 Tage könnte den Schluß zulassen, daß im Gewebe ein konstanter Spiegel an wirksamer Substanz vorhanden ist, der somit das dauerhafteste Ergebnis bringen könnte. Ungeklärt muß bleiben, warum gerade DHE 1 mg/kg i. v. die niedrigste Filtrationsrate (nach 10 Minuten 1,63 ml, nach 20 Minuten 1,2 ml, nach 30 Minuten 1,75 ml, nach 40 Minuten 1,58 ml) aufweist.

Die Ergebnisse des Ödemflüssigkeits- und -proteingehalts von Haut und Muskel lassen sich also nicht direkt vom Verlauf der Ödementwicklung ableiten.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

- 1) Bei alleiniger Gabe von DHE ließ sich keine protektive Wirkung bei der akuten Schädigung nachweisen.
- 2) Durch Verabreichung von Troxerutin ergab sich eine deutliche Senkung des Flüssigkeitsverlusts, sowohl bei der akuten Schädigung, als auch während der Endperfusion (eiweißreiches Ödem).

- 3) Das Einsetzen der gefäßabdichtenden Wirkung des Troxerutins könnte von der Applikationsart abhängen.

3. Perfusionsdruck

Im Gegensatz zu Arbeiten von Mayer (52), Nedopil (56), Nieberle und Schmidt(57, 68), die eine Steigerung des Perfusionsdrucks beschreiben, sinkt bei Kontroll- und Verumversuchen der Perfusionsdruck im Versuchsverlauf trotz konstanter Perfusion mit einer konstanten Blutmenge und fällt als Ausdrück der Schädigung noch weiter ab, nimmt jedoch, ohne den Ausgangswert wieder zu erreichen, nach längerer Perfusionsdauer wieder zu. Dies könnte durch die Zunahme des präkapillären Widerstands durch den gesteigerten Druck des ödematösen Gewebes erklärbar sein.

Auch bei den hochsignifikanten Verumversuchen zeigt sich in Bezug auf den Perfusionsdruck kein Unterschied zu den Kontrollversuchen. Auffällig war der hohe Ausgangsperfusiondruck bei Versuchsreihen mit Kombination von Troxerutin und DHE, der durch die vorhandene, wenn auch geringe DHE-Wirkung auf den arteriellen Teil der terminalen Strombahn bedingt sein könnte. Dagegen zeigte sich dieser Effekt nicht bei alleiniger Gabe von DHE oder von Troxerutin.

Es bleibt ungeklärt, wieso gerade bei kombinierter Anwendung dieser beiden Substanzen so hohe erste Meßwerte für den Perfusionsdruck auftraten. Für die chronische Schädigung dürfte dies jedoch ohne Belang sein, da im Versuchsverlauf nach der Schädigung kein Unterschied zu den Kontrollversuchen offenkundig wurde.

4. Blutdruck

Sowohl bei den Kontroll-, als auch bei den Verumversuchen zeigte sich ein langsames Absinken der Blutdruckwerte, was wohl auf die zunehmende Kreislaufbelastung der Tiere zurückzuführen ist. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen. Dies zeigt, daß die verwendeten Pharmaka keine große Auswirkung auf allgemeine systemische Kreislaufreaktionen haben.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Versuche wurden an einem strömungskonstant perfundierten Hinterlauf der Katze in Chloralosenarkose durchgeführt. Eine ödemprotektive Wirkung von Troxerutin sollte bei oraler akuter Gabe, bei Vorfütterung über vier Tage und bei Kombination mit DHE untersucht werden.

Durch Applikation von Etacrynsäure in den Hinterlauf der Katze wurde ein lokales, nicht entzündliches und stark eiweißreiches Ödem erzeugt.

Aus Feucht- und Trockengewicht von Haut- und Muskelproben wurde der Flüssigkeitsgehalt im Ödem- und Kontrollbein und damit die Menge der Ödemflüssigkeit bestimmt. Vor der Gefäßschädigung wurde den Tieren Evansblue infundiert, um den Proteinübertritt (eiweißreiches Ödem) durch Bestimmung der Farbstoffdifferenz in Haut und Muskel von Ödem- und Kontrollbein messen zu können. Troxerutin wurde vor Versuchsbeginn akut i. v., akut oral und vorgefüttert über vier Tage gegeben. Außerdem wurde die Wirkung von DHE akut i. v. und seine Wirkung in Kombination mit über vier Tage vorgefüttertem Troxerutin untersucht.

Troxerutin führte bei i. v. und oraler Gabe zu statistisch signifikanter Herabsetzung des Ödemproteins im Muskel. Dabei konnte durch Fütterung von 10 mg/kg Körpergewicht Troxerutin pro Tag über vier Tage eine deutlichere Minderung des Ödemproteins im Muskel erreicht werden, als durch akute orale Gabe von 200 mg/kg Troxerutin. Die Kombination von Troxerutin 10 mg/kg pro Tag über vier Tage mit 0,2 mg DHE akut führ-

te neben der Verringerung des Ödemproteins im Muskel noch zu einer statistisch signifikanten Minderung der Ödemflüssigkeit im Muskel und zeigte damit ein ähnliches Ergebnis wie Troxerutin 50 mg/kg akut i. v.. Dieser Effekt war dosisabhängig, da für die Kombination von Troxerutin 10 mg/kg pro Tag über vier Tage mit 0,1 mg/kg DHE akut i. v. keine Auswirkung auf die Ödemflüssigkeit nachgewiesen werden konnte und mit der Herabsetzung des Ödemproteins kein Unterschied zu alleiniger Vorfütterung von Troxerutin 10 mg/kg pro Tag über vier Tage erzielt werden konnte.

Die Wirkung von Troxerutin bei oraler Gabe wurde bestätigt. DHE 1 mg/kg akut i. v. hatte, wie erwartet, keine ödemprotektive Wirkung.

Außerdem interessierte der Zeitpunkt der Ödementstehung und somit die Angriffspunkte der ödemprotektiven Mechanismen. Alle mit Troxerutin vorbehandelten Tiere zeigten bei der akuten Gefäßschädigung und der Spülung mit NaCl-Lösung eine Senkung des Flüssigkeitsverlustes. Es ließ sich jedoch in dieser Frühphase der Schädigung kein signifikanter Unterschied zwischen den Applikationsformen darstellen; gleiches gilt bei der Entstehung des eiweißreichen Ödems während der Endperfusion.

Aus dem Verlauf des Flüssigkeitsverlustes könnten Folgerungen über die Bioverfügbarkeit der ödemprotektiven Substanz gezogen werden. So ließe sich aus diesen Versuchen ableiten, daß

- Troxerutin 200 mg/kg akut oral gegeben, eine längere Zeit für die Resorption benötigte, damit nicht bei der

akuten Schädigung wirksam war, sondern erst am Schluß der Endperfusion eine eventuell gefäßabdichtende Wirkung erzeugte,

- Troxerutin 50 mg/kg akut i. v. möglicherweise bedingt durch eine rasche Ausscheidung eine protektive Wirkung nur am Beginn der Endperfusion hatte,
- Troxerutin 10 mg/kg pro Tag über vier Tage vorgefüttert einen konstanten Spiegel an wirksamer Substanz erzeugt hatte und somit ein gleichmäßiger Verlauf der Herabsetzung des Flüssigkeitsverlustes bewirkte.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Abdel-Syed, W.A., Abboud, F.M., Calvelo, M.G.
Effect of local cooling on responsiveness of
muscular and cutaneous arteries and veins.
Am. J. Physiol. 219, 1772 - 1778 (1970)
2. Aellig, W.H., Nüsch, E.
Comparative pharmacokinetic investigations with
tritiumlabeled ergot alkaloids after oral and
intravenous administration in man.
Int. J. Clin. Pharmacol. 15, Nr. 3, 106 - 112
(1977)
3. Balant, L.P.
Klinische Pharmakologie von O-(β -Hydroxyethyl)-
rutosiden.
In: W. Voelter, G. Jung (Hrsg.)
O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside - neue Ergebnisse in
Experiment und Klinik.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 31 - 45
(1983)
4. Balis, G.U., Monroe, R.R.
The pharmacology of chloralose, review.
Psychopharmacologie 6, 1 - 30 (1964)
5. Barrow, A., Griffiths, L.A.
Metabolism of the hydroxyethylrutosides-Biliary
and urinary excretion of 3', 4', 5-(hydroxyethyl-
¹⁴C), 7-tetra - O - (β -hydroxyethyl)-rutoside in
rats and monkeys after parenteral administration.
Xenobiotica 2, 575 - 586 (1972)

6. Barrow, A., Griffiths, L.A.

The Fate of Orally Administered Hydroxyethyl-rutosides in Laboratory Animals; Metabolism by Rat Intestinal Microflora in vitro.

Xenobiotica, Vol. 4, No. 12, 743 - 754 (1974)

7. Beach, V.L., Steinetz, B.G.

Quantitative measurements of Evans blue space in the tissues of the rat: influence of 5-hydroxytryptamine antagonists and phenelzine on experimental inflammation.

J. Pharmacol. 131, 400 (1961)

8. Berde, B., Stürmer, E.

Introduction to the Pharmacology of Ergot Alkaloids and Related Compounds as a Basis of Their Therapeutic Application.

Handbook of Experimental Pharmacology (49),
Chapter I, pp. 1 - 28 (1978)

9. Berde, B., (Hrsg.), Schild, H.O., (Hrsg.)

Pharmakologie und klinische Pharmakologie von Dihydroergot.

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1982)

10. Bergqvist, D., Hallböök, T.

Die Wirkung von O-(β -Hydroxyethyl)-rutosiden auf die Symptomatik bei Patienten mit chronisch-venöser Insuffizienz in einer schwedischen Gemeinde. - Ein Doppelblindversuch.

In: W. Voelter, G. Jung (Hrsg.)

O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside - neue Ergebnisse in Experiment und Klinik.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 169 - 178 (1983)

11. Böhm, K.

Die Flavonoide.

Eine Übersicht über ihre Physiologie, Pharmakodynamik und therapeutische Verwendung.

Editio Cantor, Aulendorf/Württ. (1967)

12. Bohr, D.F., Mc. Ivor, B., Rinehart, J.F.

The effects of various flavone glycosides on the rate of passage of Evans blue through the damaged capillary wall.

J. Pharmacol. exp. Ther. 97, 243 - 249 (1949)

13. de Marées, H., Jarmatz, H.

Blutverlagerung während orthostatischer Belastung unter oral appliziertem Dihydroergotamin.

Münchener Med. Wochenschrift, 119. Jahrgang, Nr. 40, S. 1301 - 1304 (1977)

14. Echt, M., Lange, L.

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung venotonisierender Pharmaka auf das Niederdrucksystem des Menschen.

In: Dengler, H.J. (Hrsg.)

Das Orthostasesyndrom

5. Rothenburger Gespräche, 25. und 26. Mai 1973

F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, S. 107 - 123 (1974)

15. Felix, R., Louven, B.

Zur Vasoaktivität von Dihydroergotamin -

Phlebographische Untersuchungen.

Fortschritte der Medizin, 20 - 21/72, S. 757 - 760
(1972)

16. Felix, W.

Strömungsmessung mit Thermistoren

Arch. exp. Path. Pharm. 244, 254 - 269 (1962)

17. Felix, W.

Frequenzmessung mit Thermistoren

Naunyn - Schmiedebergs

Arch. exp. Path. u. Pharmak. 246, 484 - 485 (1964)

18. Felix, W.

Über den Einfluß von HR auf die Durchblutung bei
akuter venöser Stauung.

Fortschr. Med. 86, 927 - 928 (1968)

19. Felix, W.

Wirkungsmechanismus der internen Therapie mit Venopharmaka

Dsch. Med. J. 21, 456 - 466 (1970)

20. Felix, W.

Zur pharmakologischen Beeinflussung der Extremitäten
venen.

In: H.J. Leu, Die Venenwand, S. 112 - 115, Bern 1971

21. Felix, W.

Zum Mechanismus der antiödematösen Wirkung von HR.
Dtsch. Med. J. 23, 403 - 405 (1972)

22. Felix, W.

Medikamentöse Therapie bei venösen Abflußstörungen
Therapiewoche 32, 3366 - 3370 (1974)

23. Felix, W.

Zur Wirkung von O-(β -Hydroxyethyl)-rutosiden auf
die Ödembildung durch Ethoxysklerol und Thiopental
am Hinterlauf der Katze.

In: W. Voelter, G. Jung (Hrsg.)

O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside - experimentelle und
klinische Ergebnisse.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York S. 93 - 102
(1978)

24. Felix, W.

Zum Problem "Venenmittel".

Med. Welt 31, 813 - 816 (1980)

25. Felix, W.

Medikamentöse Ödemtherapie bei venösen Abflußstö-
rungen.

Münchener Med. Wochenschrift 122, 819 - 820 (1980)

26. Felix, W.

Measurement of venous tonus and of transcapillary
fluid exchange during edema formation in hindleg
of cats.

In: Proceedings of the international symposium
Vein and Microcirculation, Athens 1983

International Angiology Suppl. 3, Vol. 2, p. 18

27. Felix, W., Nieberle J., Schmidt, G.

Wirksamkeit von O-(β -Hydroxyethyl)-rutosiden bei peroraler Applikation und Unspezifität ihrer protektiven Wirkung.

In: W. Voelter, G. Jung (Hrsg.)

O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside - neue Ergebnisse in Experiment und Klinik

Springer, Berlin-Heidelberg-New York S. 65 - 74
(1983)

28. Felix, W., Schmidt, G., Nieberle, J.

Protective effect of Ruscus extract against injury of vascular endothelium and vascular smooth muscle caused by ethacrynic acid

In: Proceedings of the international symposium Vein and Microcirculation, Athens 1983

International Angiology Suppl. 1 Vol. 3 pp. 77 - 79
(1984)

29. Förster, H., Ziege, M.

Zur intestinalen Resorption von Rutosiden

Fortschr. Med. 89, 672 - 675 (1971)

30. Förster, H.

Resorption und Stoffwechsel von Hydroxyethylrutosiden.

In: W. Voelter, G. Jung (Hrsg.)

O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside - experimentelle und klinische Ergebnisse

Springer, Berlin-Heidelberg-New York S. 43 - 62
(1978)

31. Forconi, S., Guerrini, M., Pecchi, S., Capinelli, R.,
Bruni, S.

Effect of hydroxyethylrutoside on impaired venous
function in women taking oral contraceptives

In: Pulvertaft TB, Lyons JS, Wink CAS (eds.)

Hydroxyethylrutosides in vascular disease.

Proceedings of an International Symposium, Devon,
18th and 19th April 1980.

Royal Society of Medicine, Academic Press, Grune
& Stratton, London-Toronto-Sydney-New York-San
Francisco, pp. 33 - 34 (1981)

32. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxiko-
logie

Bibliographisches Institut S. 115 f. (1980)

33. Gábor, M.

Pharmacologic Effect of Flavonoids on Blood

Vessels, Symposia Angiologica Santoriana, 4th int.

Symp., Fribourg-Nyon 1972

Angiologica 9, 335 - 374 (1972)

34. Gábor, M.

Abriß der Pharmakologie von Flavonoiden unter be-
sonderer Berücksichtigung der antiödematösen und
antiphlogistischen Effekte

Akadémiai Kiadó

Verlaug der Ungarischen Akademie der Wissenschaften,
Budapest S. 17, 19 - 34 (1975)

35. Gábor, M., Blaszó, G.

Effekt von Rutosiden auf das Rattenpforten-Ödem.

In: W. Voelter, G. Jung (Hrsg.)

O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside - experimentelle und klinische Ergebnisse

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 73 - 78
(1978)

36. Hackett, A.M., Griffiths, L.A., Luyckx, A.S., van
Cauwenberge, H.

Metabolism of Hydroxyethylrutosides

Metabolism of (^{14}C)-HR in man

Arznei-Forsch., 26, Nr. 5 (1976)

37. Golden, G.

Eine Übersicht über neue pharmakologische Effekte
und klinische Resultate von O-(β -Hydroxyethyl)-ru-
tosiden

In: W. Voelter, G. Jung (Hrsg.)

O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside - experimentelle und klinische Ergebnisse

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 141 - 153
(1978)

38. Hammersen, F.

Zur Ultrastruktur der Wandveränderungen
terminaler Strombahnen bei verschiedenen
experimentellen Ödemen.

In: H.J. Leu, Die Venenwand, 53 - 84,
Bern 1971

39. Hammersen, F.

The Fine Structure of Different Types of
Experimental Edemas for Testing the Effect
of Vasoactive Drugs Demonstrated with a
Flavonoid.

Symp. Angiol. Santoriana 4th int. Symp.,
Fribourg-Nyon 1972

Angiologica 9, 326 - 354 (1972)

40. Hammersen, F.

Zur Ultrastruktur experimenteller Ödeme und
deren Beeinflussung durch O-(β -Hydroxyethyl)-
rutoside.

In: W. Voelter, G. Jung (Hrsg.)

O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside - experimentelle
und klinische Ergebnisse

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 103
- 120 (1978)

41. Hammersen, F., Hammersen, E.

Zur Ultrastruktur des durch Etacrynsäure oder
Polidocanol hervorgerufenen Ödems und seine
Beeinflussung durch O-(β -Hydroxyethyl)-rutosi-
de.

In: W. Voelter, G. Jung (Hrsg.)

O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside - neue Ergebnisse
in Experiment und Klinik

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 75 -
92 (1983)

42. Hammersen, F., Fischer, H., Bräuer, H.
Blutfluß, Venen und Oedeme
Zur Pathophysiologie des Niederdrucksystems
Müller & Steinicke, München, S. 67 - 87 (1985)
43. Jung, G., Ottnand, M., Voelter, W.
Quantitative determination of O-(β -Hydroxy-ethyl)-rutosides in human blood after intravenous and oral administration by circular dichroism
Europ. J. of Drug Metabolism and Pharmacokinetics
No. 3, pp 131 - 141 (1977)
44. Kofferath, G.
Doppelstrategie gegen Venenleiden
Pharmaka-Porträt:
Dihydroergotamin plus Troxerutin
Selecta 22, S. 2109 - 2112 (1983)
45. Lange, L., Echt, M.
Vergleichende Untersuchungen über venentonisierende Pharmaka
Fortschr. Med. 90, S. 1161 - 1164 (1972)
46. Lange, L., Echt, M.
Die orthostatische Fehlregulation - Diagnose und Therapie
Zeitschrift für Kardiologie und Angiologie in Klinik und Praxis, Herz/Kreislauf 9. Jg., Nr. 7, Juni 1977, S. 427 - 434 (1977)

47. Le Veen, H.H., Fishman, W.H.

Combination of Evansblue with plasma protein:
its significance in capillary permeability
studies, blood dye disappearance curves and
its use as a protein tag.

Am. J. Physiol. 151, S. 26 - 33 (1947)

48. Lund, F., Fagrell, B., Kunichi, J.

The effect of O-(β -hydroxyethyl)-rutoside in
postischaemic and stasis oedema of the rat
tail

III. International Congress of Phlebology,
Amsterdam 1968.

Apeldoorn 1970, S. 519 - 528, Stenvert & Zoon

49. Macchia, E., Ferdeghini, M., Oberhauser, V.

Pharmakokinetische Untersuchungen von O-(β -
Hydroxyethyl)-rutoside am Menschen - Vergleich
zwischen den Zubereitungsformen mit normaler
und mit verzögerter Abgabe

Folia Angiologica, Vol XXV/11/12/77, S. 337 -
341 (1977)

50. Mac Intyre, D.E., Gordon, J.L.

Semi-synthetic flavonoids as inhibitors of
platelet aggregation and the release reaction.
In: Venous Diseases, Montreux, 225 (1974)

Am. Europ. Symposium - Found int. Cop. Med. Sc.
(1974)

51. Marshall, M.

Sozialmedizinische Bedeutung der Venenerkrankungen.

Münchener Medizinische Wochenschrift 126,
S. 655 - 656 (1984)

52. Mayer, H.

Über die Wirkung von Acetyl-O-(β -Hydroxyethyl)-
Rutosiden auf den transkapillären Flüssigkeits-
austausch in der hinteren Extremität der Katze.
Dissertationsarbeit, München (1982)

53. Mellander, S., Nordenfelt, J.

Zur Wirkung von Noradrenalin und Dihydroergota-
min auf den peripheren und zentralen Kreislauf.
In: Dengler, H.J. (Hrsg.)

Das Orthostasesyndrom, 5. Rothenburger Gesprä-
che, 25. und 26. Mai 1973

F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York,
S. 99 - 108 (1974)

54. Meszaros, J., Nimmerfall, F., Rosenthaler, J., Weber, H.

Permanent bile duct cannulation in the monkey.

A model for studying intestinal absorption

Europ. J. Pharmacol. 32, S. 233 - 242 (1975)

55. Mostbeck, A., Partsch, H.

Umverteilung regionaler Blutvolumina durch Dihy-
droergotamin und Beinkompression

Med. Klinik 73, S. 801 - 806 (1978)

56. Nedopil, N., Felix, W., Remien, J.

Statische und dynamische Druck-Volumen-Beziehung
von Extremitätenvenen der Katze in vivo
Pflüglers Arch. 349, S. 221 - 233 (1974)

57. Nieberle, J.

Zur ödemprotektiven Wirkung von Trimethylhesperidin-
chalcon, Ruscus-Extrakt und Ruscogenin auf
das Etacrynsäureödem am Hinterlauf der narkotisierten Katze
Dissertationsarbeit, München (1985)

58. Nimmerfall, F., Rosenthaler, J.

Ergot Alkaloids: Hepatic Distribution and Estimation of Absorption by Measurement of Total Radioactivity in Bile and Urine
J. Pharmacokinet. Biopharm. 4, S. 57 - 66 (1976)

59. Nimmerfall, F., Rosenthaler, J.

Significance of the goblet-cell mucin layer, the outermost luminal barrier to passage through the gut wall
Biochem. biophys. Res. Comm. 94, S. 960 - 966 (1980)

60. Olver, J.N., Jennings, G.L., Bobik, A., Esler, M.

Low bioavailability as a cause of apparent failure of dihydroxyergotamine in orthostatic hypotension.
Brit. med. J. 281, p 275 - 276 (1980)

61. Partsch, H.

Dihydroergotamin verbessert Venenpumpe bei Kramp-
aderpatienten

Med. Klinik, 75, Nr. 3, S. 122 - 123 (1980)

62. Partsch, H.

Besserung der venösen Insuffizienz durch orales
Dihydroergotamin

Med. Welt, Band 32/Heft 44, 73/1668 - 1671 (1981)

63. Renkin, E.M.

Blood flow and transcapillary exchange in skele-
tal muscle

Federation Proc. 24, 1092 - 1094 (1965)

64. Rieckert, H., Pauschinger, P.

Die Beeinflussung des peripheren Venentonus durch
Dihydergot

Ärztl. Forsch. 21, S. 99 - 101 (1967)

65. Rieckert, H.

Primäre Therapieziele bei der hydrotonen Fehlre-
gulation

Fortschritte der Medizin, 89. Jahrgang, S. 173 -
176 (1971)

66. Ritschel, W.A., Kaul, S.

Cumulative Urinary Excretion of 3, 4, 7-

Tri- O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside Upon Peroral
Administration in Man.

Sci. Pharm. 49, S. 57 - 61 (1981)

67. Rotter, W.

Lehrbuch der Pathologie

Spezielle Pathologie für den zweiten Abschnitt der
ärztlichen Prüfung.

UTB F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York,
Band III, S. 127 - 129 (1980)

68. Schmidt, G.

Zur Wirkung ödemprotektiver Substanzen auf das

Etacrynsäureödem am Hinterlauf der narkotisierten
Katze

Dissertationsarbeit, München (1985)

69. Schmidt, H.

Kurze Einführung in die Chemie der Flavonoide

unter besonderer Berücksichtigung der O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside.

In: W. Voelter, G. Jung (Hrsg.)

O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside - experimentelle und
klinische Ergebnisse

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 1 - 9
(1978)

70. Schneider, W., Walker, J. (Hrsg.)

Kompodium der Phlebologie

Die chronische Venen-Insuffizienz in Theorie und
Praxis

Universitätsdruckerei und Verlag Dr. C. Wolf &
Sohn, München (1984)

71. Schramm, A., Sperling, M.

Ergotamin-Schäden einst und heute
Vom Antoniusfeuer zum Medikamentenschaden
Münchener med. Wochenschrift 125, Nr. 23,
S. 492 - 494 (1983)

72. Stürmer, E.

Pharmacological Basis of the Treatment of
Orthostatic Disorders with Ergot Alkaloids
Cardiology 61 (Suppl. 1), pp 290 - 301 (1976)

73. Van Cauwenberge, H., Franchimont, P.

Action du Z 6000 (Trihydroxyethylrutoside) sur
divers tests d'inflammation expérimentals
réalisés chez le rat
Arch. int. Pharmacodyn. 170, S. 74 - 80 (1967)

74. Van Cauwenberge, H., Franchimont, P.

Untersuchung der antiphlogistischen Eigenschaften
von Trihydroxyäthylrutosid.
Zbl. Phlebol. 7, S. 110 - 121 (1968)

Herzlich danke ich Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Felix für die Überlassung des Themas, seine Hilfsbereitschaft und Beratung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Seinen Assistentinnen, besonders Frau Steigerwald, danke ich sehr für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und der Bewältigung der organisatorischen Aufgaben.

LEBENS LAUF

Susanne Maria Kreszentia Schmalholz

- 10.08.1959 geboren in Kaufbeuren als Tochter von
Hermann Schmalholz (selbständiger Säge-
werksmeister) und seiner Ehefrau There-
sia, geb. Grambihler
- 1965 - 1969 Volksschule in Kaufbeuren-Oberbeuren
- 1969 - 1978 Neusprachliches Gymnasium der Marien-
schule Kaufbeuren (Abitur)
- 1977 Diplome de la langue francaise in Paris
- 1979 - 1985 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität in München
- 1982 - 1984 Experimenteller Teil der Dissertations-
arbeit
- 15.05.1985 Approbation
- seit Jan. 1986 Assistenzärztin an der Chirurgischen
Abteilung des Stadtkrankenhauses Traun-
stein (Chefarzt Dr. med. F. Huber)

